



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

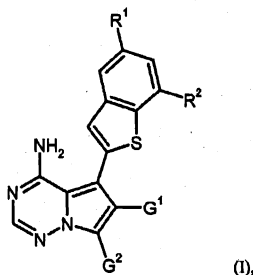
(11) 
1-0020601

(51)⁷ C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 35/00 (13) B

- (21) 1-2014-02071 (22) 10.12.2012
(86) PCT/EP2012/074977 10.12.2012 (87) WO2013/087578 20.06.2013
(30) 11193841.1 15.12.2011 EP
(45) 25.03.2019 372 (43) 27.10.2014 319
(73) 1. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Mullerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
2. BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)
Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Germany
(72) BROHM, Dirk (DE), HEROULT, Melanie (FR), COLLIN, Marie-Pierre (FR),
HUBSCH, Walter (DE), LOBELL, Mario (DE), LUSTIG, Klemens (DE),
GRUNEWALD, Sylvia (DE), BOMER, Ulf (DE), VOHRINGER, Verena (DE)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) BENZOTHIENYL-PYROLOTRIAZIN ĐƯỢC THỂ HAI LẦN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHÚNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 5-(1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin được thể có công thức (I):



trong đó, R¹ là hydro, clo, metyl hoặc metoxy, R² là hydro hoặc metoxy, với điều kiện rằng ít nhất một trong số R¹ và R² không phải là hydro, G¹ là clo, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, aza-heteroaryl có 5 cạnh hoặc nhóm -CH₂-OR³, -CH₂-NR⁴R⁵ hoặc -C(=O)-NR⁴R⁶ và G² là clo, xyano, (C₁-C₄)-alkyl hoặc nhóm -CR^{8A}R^{8B}-OH, -CH₂-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR¹¹R¹² hoặc -CH₂-OR¹⁵, có hoạt tính ức chế protein tyrosin kinaza, đến quy trình điều chế các hợp chất này, đến dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất và dược phẩm này là hữu hiệu để điều trị các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là bệnh ung thư và bệnh khối u.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 5-(1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin được thể có hoạt tính ức chế protein tyrosin kinaza, quy trình điều chế các hợp chất này, dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất và dược phẩm này là hữu hiệu để điều trị các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là bệnh ung thư và bệnh khối u.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới và có 7,6 triệu ca tử vong (khoảng 13% trong tổng số tất cả các ca tử vong) vào năm 2008. Các ca tử vong do bệnh ung thư được dự đoán sẽ tiếp tục tăng trên toàn thế giới đến hơn 11 triệu người vào năm 2030 (nguồn WHO, Fact Sheet No. 297, February 2011).

Bệnh ung thư có thể phát sinh theo nhiều cách, và đây là một trong những lý do giải thích tại sao việc điều trị chúng lại gặp khó khăn. Một cách đó là sự biến nạp tế bào có thể xảy ra sau khi có sự biến đổi di truyền. Việc hoàn thành dự án hệ gen người thể hiện tính không ổn định hệ gen và tính không đồng nhất của gen gây bệnh ung thư ở người. Các chiến lược gần đây để nhận biết các biến đổi di truyền này đã thúc đẩy quá trình phát hiện gen ung thư. Ví dụ, tính bất thường của gen có thể dẫn đến sự biểu hiện quá mức của protein và do đó dẫn đến sự hoạt hoá không có chức năng sinh lý của các protein này. Một họ protein mà từ đó thu được một số lượng protein gây bệnh ung thư là các tyrosin kinaza và cụ thể là tyrosin kinaza thụ thể (RTK). Trong hai thập kỷ qua, nhiều phương pháp nghiên cứu khác nhau đã chứng minh tầm quan trọng của việc phát tín hiệu qua trung gian RTK đối với sự sinh trưởng tế bào bất lợi dẫn đến bệnh ung thư. Trong những năm gần đây, các kết quả đầy triển vọng đã đạt được trong lâm sàng với chất ức chế phân tử nhỏ chọn lọc của tyrosin kinaza dưới dạng nhóm chất mới

chống sự hình thành khối u [Swinney and Anthony, *Nature Rev. Drug Disc.* 10 (7), 507-519 (2011)].

Các yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF) và các thụ thể của chúng (FGFR) tạo ra một phần của hệ dẫn truyền đơn nhất và phong phú mà đóng vai trò then chốt trong nhiều quá trình sinh học mà bao gồm các khía cạnh khác nhau của sự phát triển phôi và và sinh lý bệnh của người trưởng thành [Itoh and Ornitz, *J. Biochem.* 149 (2), 121-130 (2011)]. Theo cách phụ thuộc không gian và thời gian, các FGF kích thích nhiều chức năng tế bào bao gồm sự di trú, sự tăng sinh, sự biệt hoá và sự sống sót thông qua việc gắn kết FGFR.

Họ FGF bao gồm 18 yếu tố sinh trưởng polypeptit được tiết mà gắn kết với bốn tyrosin kinaza thụ thể được bảo toàn ở mức cao (FGFR từ 1 đến 4) được biểu hiện ở bề mặt tế bào. Ngoài ra, FGFR-5 có thể gắn kết với FGF nhưng không có miền kinaza và do đó không phát tín hiệu nội bào. Tính đặc hiệu của sự tương tác phối tử/thụ thể được tăng cường bởi nhiều quá trình phiên mã và dịch mã mà làm xuất hiện nhiều isoform (thể đồng dạng) bởi sự khơi mào phiên mã khác nhau, sự ghép khác nhau và sự cắt cụt đầu tận cùng C. Các heparan sulfat proteoglycan khác nhau (ví dụ syndecan) có thể là một phần của phức hệ FGF/FGFR và tác động một cách mạnh mẽ đến khả năng của FGF gây ra các đáp ứng tín hiệu [Polanska *et al.*, *Developmental Dynamics* 238 (2), 277-293 (2009)]. FGFR là các thụ thể bề mặt tế bào gồm có ba miền tương tự globulin miễn dịch ngoại bào, miền xuyên màng đơn và miền tyrosin kinaza được dime hoá nội bào. Việc gắn kết FGF giúp cho kinaza nội bào tiến lại gần nhau hơn, cho phép chúng transphosphoryl hoá với nhau. Bảy vị trí phosphoryl hoá đã được nhận dạng (ví dụ, trong FGFR-1 Tyr463, Tyr583, Tyr585, Tyr653, Tyr654, Tyr730, và Tyr766).

Một số trong số các nhóm phosphotyrosin này hoạt động như các vị trí lắp ghép đối với các phân tử phát tín hiệu xuôi dòng mà tự bản thân chúng cũng có thể được phosphoryl hoá một cách trực tiếp bởi FGFR, dẫn đến sự hoạt hoá nhiều con đường truyền tín hiệu. Do đó, tầng truyền tín hiệu MAPK có liên quan đến sự sinh trưởng và biệt hoá tế bào, tầng truyền tín hiệu PI3K/Akt có liên quan đến sự sống sót của tế bào

và quyết định số phận của tế bào, trong khi các tầng truyền tín hiệu PI3K và PKC có chức năng kiểm soát tính phân cực tế bào. Vài chất ức chế ngược của việc phát tín hiệu FGF hiện đã được nhận dạng và bao gồm các thành phần thuộc họ Spry (Sprouty) và Sef (sự biểu hiện tương tự với FGF). Ngoài ra, trong một số điều kiện, FGFR được giải phóng từ màng tiền Golgi vào phần bào tan. Thụ thể này và phối tử của nó, FGF-2, được đồng vận chuyển vào nhân bởi cơ chế mà bao gồm importin, và được tham gia vào phức hệ protein gắn kết CREB (CBP), chất đồng hoạt hoá phiên mã chung và thiết yếu mà hoạt động như nhân tổ chọn xung hoạt hoá gen. Nhiều sự tương quan giữa sự biểu hiện mô hoá học miễn dịch của FGF-2, FGFR-1 và FGFR-2 và sự định vị của chúng trong tế bào chất và nhân tế bào khối u đã được quan sát. Ví dụ, ở bệnh ung thư biểu mô tế bào tuyến của phổi, sự kết hợp này cũng được phát hiện ở nhân, làm nổi bật vai trò tích cực của phức hệ này ở nhân [Korc and Friesel, *Curr. Cancer Drugs Targets* 5, 639-651 (2009)].

Các FGF được biểu hiện rộng rãi ở cả các mô đang phát triển và các mô trưởng thành và đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình thông thường và bệnh lý, bao gồm sự phát triển mô, sự tái sinh mô, sự hình thành mạch, sự biến nạp ung thư, sự di trú của tế bào, sự biệt hoá tế bào và sự sống sót của tế bào. Ngoài ra, các FGF với tư cách là các yếu tố tiền tạo mạch cũng có liên quan đến việc xuất hiện hiện tượng kháng với sự ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch 2 (VEGFR-2) [Bergers and Hanahan, *Nat. Rev. Cancer* 8, 592-603 (2008)].

Profin gây ung thư gần đây của mạng lưới phát tín hiệu đã chứng minh vai trò quan trọng của việc phát tín hiệu FGF khác thường với sự xuất hiện của một số bệnh ung thư phổ biến ở người [Wesche *et al.*, *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011)]. Việc phát tín hiệu cơ định FGFR độc lập phối tử đã được mô tả trong nhiều bệnh ung thư ở người, như bệnh ung thư não, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư buồng trứng. Các dạng đột biến FGFR cũng như các chuyển vị bên trong gen FGFR được nhận thấy ở các khối u ác tính như các bệnh tăng sinh tủy. Thú vị là, các đột biến giống nhau được cho là nguyên nhân của nhiều rối loạn phát triển cũng được tìm thấy trong các tế bào khối u (ví dụ, các đột biến được tìm thấy trong chứng loạn

sản sụn và loạn sản gây chết, mà gây ra sự dime hoá và do đó gây ra sự hoạt hoá cơ định của FGFR-3, cũng thường được tìm thấy ở bệnh ung thư bàng quang). Sự đột biến mà thúc đẩy sự dime hoá chỉ là một cơ chế mà có thể làm tăng việc phát tín hiệu độc lập phối tử từ các FGFR. Các đột biến khác được định vị bên trong hoặc bên ngoài miền kinaza của FGFR có thể làm thay đổi cấu hình của miền này làm cho các kinaza có hoạt tính lâu dài.

Sự khuếch đại của vùng nhiễm sắc thể 8p11-12, vị trí của *FGFR-1* trong hệ gen, là sự khuếch đại chủ yếu phổ biến ở bệnh ung thư vú và xuất hiện ở khoảng 10% bệnh ung thư vú, chủ yếu là ở bệnh ung thư dương tính thụ thể oestrogen. Các khuếch đại *FGFR-1* cũng được báo cáo ở bệnh caxinom vảy không tế bào nhỏ ở phổi và được tìm thấy với tỷ lệ mắc phải thấp ở bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư bàng quang và xacôm cơ vân. Tương tự, khoảng 10% bệnh ung thư dạ dày thể hiện sự khuếch đại *FGFR-2*, mà đi kèm với sự tiên lượng bệnh kém, các bệnh ung thư dạng lan tỏa. Hơn nữa, nhận thấy nhiều dạng đa hình nucleotit đơn lẻ (SNP) được định vị trong các FGFR từ 1 đến 4 có tương quan với nguy cơ gia tăng về sự phát triển các bệnh ung thư chọn lọc hoặc đã có báo cáo rằng nhiều dạng đa hình nucleotit đơn lẻ (SNP) được định vị trong các FGFR từ 1 đến 4 có liên quan đến tiên lượng bệnh kém (ví dụ, alen FGFR-4 G388R ở bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết và bệnh caxinom tuyến phổi). Vai trò trực tiếp của các SNP này để thúc đẩy bệnh ung thư vẫn còn gây tranh cãi.

Tóm lại, số lượng lớn các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* được thực hiện xác nhận các FGFR từ 1 đến 4 là các đích quan trọng trong bệnh ung thư và các bài tổng quan toàn diện đã tổng kết các phát hiện này [xem, ví dụ ấn phẩm: Heinzle *et al.*, *Expert Opin. Ther. Targets* 15 (7), 829-846 (2011); Wesche *et al.*, *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011); Greulich and Pollock, *Trends in Molecular Medicine* 17 (5), 283-292 (2011); Haugsten *et al.*, *Mol. Cancer Res.* 8 (11), 1439-1452 (2010)]. Vài chiến lược đã được tuân theo để làm suy giảm việc phát tín hiệu FGFR từ 1 đến 4 bất thường ở các khối u của người bao gồm việc phong bế các kháng thể và các chất ức chế phân tử nhỏ, ngoài các chiến lược khác. Một số chất ức chế FGFR phân tử nhỏ chọn lọc hiện

đang trong quá trình phát triển lâm sàng, như AZD-4547 (AstraZeneca) và BJJ-398 (Novartis).

Bất kể các tiến bộ đáng kể mà thường đạt được trong liệu pháp điều trị bệnh ung thư trong những năm gần đây, vẫn luôn có nhu cầu tìm kiếm các hợp chất chống ung thư mới với các đặc tính được cải thiện, như hiệu lực cao hơn, tính chọn lọc lớn hơn, độc tính giảm và/hoặc tính dung nạp tốt hơn. Do đó, vấn đề kỹ thuật được giải quyết theo sáng chế có thể được nhìn thấy trong việc tạo ra các hợp chất thay thế có hoạt tính ức chế đối với FGFR kinaza, do đó tạo ra các lựa chọn điều trị mới để điều trị các bệnh qua trung gian FGFR, cụ thể là bệnh ung thư và các rối loạn tăng sinh tế bào khác.

Các chất ức chế hetero-5,6 kinaza hai vòng được ngưng tụ mang phần tử thể heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh lần lượt được bộc lộ trong WO 2007/061737-A2 và WO 2005/097800-A1. Các hợp chất này được tuyên bố là hữu ích để điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác do tác dụng ức chế của chúng đối với mTOR (đích của Rapamycin ở động vật có vú) và/hoặc IGF-1R (thụ thể yếu tố sinh trưởng tương tự insulin typ 1) kinaza. Các cấu trúc khuôn mẫu hetero-5,6 hai vòng khác có liên quan đến sự ức chế kinaza đã được mô tả trong, không kể các tài liệu khác, công bố đơn quốc tế số WO 01/19828-A2, WO 2007/079164-A2 và WO 2010/051043-A1.

Các dẫn xuất 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin với các profin ức chế khác nhau kháng lại một số protein kinaza đã được mô tả trong, không kể các tài liệu khác, công bố đơn quốc tế số WO 00/71129-A1, WO 2007/056170-A2, WO 2007/061882-A2, WO 2007/064932-A2, WO 2009/136966-A1, và WO 2010/126960-A1.

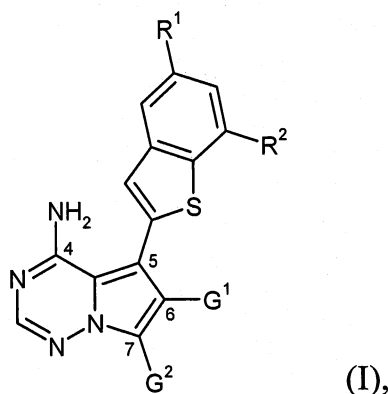
Trong công bố đơn quốc tế số WO 2005/121147-A1, WO 2007/064883-A2 và WO 2007/064931-A2, các dẫn xuất 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin chứa nhóm diarylure được thế ở vị trí 5 được mô tả là có hoạt tính ức chế FGFR-1. Tuy nhiên, các tyrosin kinaza thụ thể khác, đặc biệt là VEGFR, PDGFR và Tie-2 kinaza, cũng bị ức chế một cách đáng kể bởi nhóm các hợp chất cụ thể này. Do có giả thuyết rằng hoạt tính đa kinaza như vậy có thể dẫn đến sự gia tăng các tác dụng phụ tiềm ẩn có trong thời gian điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm kiếm các chất mới có tính chọn lọc đối với FGFR kinaza được cải thiện, do đó tạo ra các lựa chọn mới đối với liệu pháp điều trị bệnh ung thư có thể dung nạp tốt hơn.

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng một số dẫn xuất 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin mang gốc benzothiophen-2-yl được thể cụ thể ở vị trí 5 thể hiện sự ức chế tiềm năng và chọn lọc FGFR kinaza, đáng chú ý là FGFR-1 và FGFR-3 kinaza, khiến cho các hợp chất này đặc biệt hữu dụng để điều trị các rối loạn tăng sinh tế bào, như bệnh ung thư và bệnh khối u.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các dẫn xuất 5-(1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin được thể hai lần ở vị trí 6,7 có công thức chung (I):



trong đó,

R^1 là hydro, clo, metyl hoặc metoxy,

R^2 là hydro hoặc metoxy,

với điều kiện rằng ít nhất một trong số R^1 và R^2 không phải là hydro,

G^1 là clo, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl, aza-heteroaryl có 5 cạnh, hoặc nhóm $-CH_2-OR^3$, $-CH_2-NR^4R^5$ hoặc $-C(=O)-NR^4R^6$, trong đó:

R³ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc phenyl, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, amino, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, đi-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc đến ba nguyên tử flo,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, clo, bromo, xyano, triflometyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkyl và (C₁-C₄)-alkoxy,

R⁴ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R⁵ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, đi-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, oxo và amino,

R⁶ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, amino, aminocarbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, oxo và amino,

hoặc

R⁴ và R⁵, hoặc R⁴ và R⁶, một cách tương ứng, được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng no có từ 4 đến 7 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R⁷) và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxy, amino và aminocarbonyl, và trong đó:

R⁷ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, formyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcarbonyl,

và

G^2 là clo, xyano, (C_1-C_4) -alkyl, hoặc nhóm $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ hoặc $-CH_2-OR^{15}$, trong đó:

R^{8A} và R^{8B} độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C_1-C_4) -alkyl, xyclopropyl và xyclobutyl,

R^9 là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

R^{10} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkylcacbonyl, (C_3-C_6) -xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C_1-C_4) -alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, aminocacbonyl, mono- (C_1-C_4) -alkylaminocacbonyl hoặc di- (C_1-C_4) -alkylaminocacbonyl,

và

(ii) (C_3-C_6) -xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy, oxo và amino,

R^{11} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

R^{12} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_6) -xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C_1-C_4) -alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, aminocacbonyl, mono- (C_1-C_4) -alkylaminocacbonyl hoặc di- (C_1-C_4) -alkylaminocacbonyl,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, oxo và amino,

hoặc

R⁹ và R¹⁰, hoặc R¹¹ và R¹², một cách tương ứng, được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng no có từ 4 đến 7 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R¹³), O, S và S(O)₂, và nó có thể được thể trên nguyên tử cacbon vòng bằng đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxy, amino và aminocacbonyl, và trong đó:

R¹³ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, formyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcabonyl,

và

R¹⁵ là (C₁-C₄)-alkyl,

với điều kiện rằng G¹ không phải là clo khi G² là clo hoặc xyano.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng muối, solvat của chúng và/hoặc solvat của muối này.

Các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và muối, solvat của chúng và solvat của muối, các hợp chất được bao gồm trong công thức (I) có các công

thức (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) và (I-E) được kể đến sau đây và các muối, solvat của chúng và solvat của muối và các hợp chất được bao gồm trong công thức (I) và được kể đến sau đây dưới dạng các sản phẩm của quy trình và/hoặc các ví dụ của phương án và muối, solvat của chúng và solvat của muối, trong đó các hợp chất được bao gồm trong công thức (I) và được kể đến sau đây không phải là muối sẵn có, solvat và solvat của các muối.

Các muối để dùng cho các mục đích của sáng chế này tốt hơn là muối được dùng của các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, xem ấn phẩm: S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19). Các muối mà tự bản thân chúng không thích hợp để dùng trong dược phẩm nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm.

Muối được dùng bao gồm các muối cộng axit của các axit vô cơ, axit carboxylic và axit sulfonic, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit naphthalendisulfonic, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối được dùng cũng bao gồm các muối của các bazơ thông thường, ví dụ và tốt hơn là các muối kim loại kiềm (ví dụ các muối natri và kali), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ các muối canxi và magie), và các muối amoni thu được từ amoniac hoặc các amin hữu cơ, như để minh họa và tốt hơn là etylamin, dietylamín, trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dimetylamin, dietylamin, procain, đixyclohexylamin, dibenzylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, arginin, lysin và 1,2-etylendiamin.

Solvat theo sáng chế dùng để chỉ các dạng của các hợp chất theo sáng chế mà tạo ra phức chất ở trạng thái rắn hoặc lỏng nhờ sự kết hợp với các phân tử dung môi theo hệ số tỷ lệ. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat, trong đó hợp chất được kết hợp với nước. Hydrat là solvat được ưu tiên theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, do bản chất của các tâm không đối xứng hoặc do sự quay bị giới hạn, có mặt ở dạng các chất đồng phân (chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang). Chất đồng phân bất kỳ có thể có mặt trong đó tâm không đối xứng là ở cấu hình (*R*)-, (*S*)-, hoặc (*R,S*).

Cũng sẽ được đánh giá cao rằng khi hai hoặc nhiều tâm không đối xứng có mặt trong các hợp chất theo sáng chế, thường có thể có vài chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh có cấu trúc như đã được minh họa, và các chất đồng phân không đối quang tinh khiết và chất đồng phân đối ảnh tinh khiết là các phương án được ưu tiên. Được dự định rằng chất đồng phân lập thể tinh khiết, chất đồng phân không đối quang tinh khiết, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết và hỗn hợp của chúng, đều thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các chất đồng phân hình học phụ thuộc vào bản chất của các phần tử thể đối với liên kết đôi hoặc vòng có thể có mặt ở dạng *cis* (= *Z*-) hoặc *trans* (= *E*-) và cả hai dạng đồng phân này đều thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Tất cả các chất đồng phân, bất kể là đã được tách, tinh khiết, tinh khiết một phần hoặc ở dạng hỗn hợp racemic, của hợp chất theo sáng chế đều được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Việc tinh chế các chất đồng phân này và việc tách hỗn hợp chất đồng phân này có thể được thực hiện bởi các kỹ thuật chuẩn được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân riêng rẽ bằng các quy trình sắc ký hoặc kết tinh và các racemat có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng bằng các quy trình sắc ký trên các pha không đối xứng hoặc bằng cách phân giải.

Ngoài ra, tất cả các dạng tautome có thể có của các hợp chất được mô tả trên đây đều thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất theo sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được hiểu có nghĩa là hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử nằm trong hợp chất theo sáng chế được thay thế

thành nguyên tử khác có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà thường hoặc chủ yếu xuất hiện trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị mà có thể được hợp nhất vào hợp chất theo sáng chế là các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo, clo, brom và iot, như ^2H (đơteri), ^3H (triti), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Các biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các đồng vị trong đó một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ được hợp nhất, có thể có lợi, ví dụ, đối với việc thử nghiệm cơ chế hoạt động hoặc cơ chế phân bố hoạt chất trong cơ thể. Do khả năng điều chế và khả năng phát hiện tương đối dễ dàng, đặc biệt là các hợp chất được đánh dấu bằng các chất đồng vị ^3H hoặc ^{14}C là thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, việc kết hợp các chất đồng vị, ví dụ đơteri, có thể dẫn đến các lợi ích điều trị cụ thể do có độ ổn định chuyển hoá lớn hơn của hợp chất, ví dụ sự kéo dài chu kỳ bán rã trong cơ thể hoặc sự giảm liều lượng hoạt chất cần dùng. Do đó, trong một số trường hợp những cải biến như vậy của các hợp chất theo sáng chế cũng có thể cấu thành phương án được ưu tiên của sáng chế. Các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các quy trình đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả dưới đây và các phương pháp được mô tả trong các ví dụ điều chế, bằng cách sử dụng các biến đổi đồng vị tương ứng của các chất phản ứng cụ thể và/hoặc các hợp chất ban đầu trong các phương pháp này.

Theo sáng chế, các phân tử thể và các gốc có nghĩa sau đây, trừ khi có quy định khác:

(C₁-C₄)-Alkyl theo sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, và *tert*-butyl.

(C₁-C₄)-Alkoxy theo sáng chế là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy, và *tert*-butoxy.

Mono-(C₁-C₄)-alkylamino theo sáng chế là nhóm amino có phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: metylamino, etylamino, *n*-propylamino, isopropylamino, *n*-butylamino, và *tert*-butylamino.

Di-(C₁-C₄)-alkylamino theo sáng chế là nhóm amino có hai phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh giống nhau hoặc khác nhau mà mỗi nhóm chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: *N,N*-đimetylamino, *N,N*-dietyl-amino, *N*-etyl-*N*-metylamino, *N*-metyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-metylamino, *N*-isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N,N*-điisopropylamino, *N*-*n*-butyl-*N*-metylamino, và *N*-*tert*-butyl-*N*-metylamino.

(C₁-C₄)-Alkylcacbonyl theo sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà được gắn kết với phần còn lại của phân tử qua nhóm cacbonyl [-C(=O)-]. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: axetyl, propionyl, *n*-butyryl, *iso*-butyryl, *n*-pentanoyl, và pivaloyl.

(C₁-C₄)-Alkoxycacbonyl theo sáng chế là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà được gắn kết với phần còn lại của phân tử qua nhóm cacbonyl [-C(=O)-]. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, *n*-propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, *n*-butoxycacbonyl, và *tert*-butoxycacbonyl.

Mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl theo sáng chế là nhóm amino mà được gắn kết với phần còn lại của phân tử qua nhóm cacbonyl [-C(=O)-] và nó có phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: metylaminocacbonyl, etylaminocacbonyl, *n*-propylaminocacbonyl, isopropylaminocacbonyl, *n*-butylaminocacbonyl, và *tert*-butylaminocacbonyl.

Di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl theo sáng chế là nhóm amino mà được gắn kết với phần còn lại của phân tử qua nhóm cacbonyl [-C(=O)-] và nó có hai phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh giống nhau hoặc khác nhau trong mỗi trường hợp

có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ có thể kể đến và tốt hơn là: *N,N*-đimetylaminocacbonyl, *N,N*-dietylaminocacbonyl, *N*-etyl-*N*-metylaminocacbonyl, *N*-metyl-*N*-propylaminocacbonyl, *N*-isopropyl-*N*-metylaminocacbonyl, *N,N*-điisopropylaminocacbonyl, *N*-*n*-butyl-*N*-metylaminocacbonyl, và *N*-*tert*-butyl-*N*-metylaminocacbonyl.

(C₃-C₆)-Xycloalkyl theo sáng chế là vòng cacbon một vòng, no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng. Ví dụ có thể kể đến: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Được ưu tiên là xyclopropyl và xyclobutyl.

Heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh theo sáng chế là dị vòng, một vòng no có từ 4 đến 7 hoặc theo cách tương ứng, có tổng số từ 4 đến 6 nguyên tử vòng, mà chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm có N, O, S và S(O)₂, và nó có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon vòng hoặc qua nguyên tử nitơ trên vòng (nếu có). Heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ trên vòng và tùy ý một nguyên tử khác loại trên vòng khác được chọn từ nhóm gồm có N, O hoặc S(O)₂ là được ưu tiên. Heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ trên vòng và tùy ý một nguyên tử khác loại trên vòng khác được chọn từ N hoặc O là được ưu tiên đặc biệt. Ví dụ có thể kể đến: azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, pyrazolidiny, imidazolidiny, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, 1,1-dioxidothiolanyl, 1,2-oxazolidiny, 1,3-oxazolidiny, 1,3-thiazolidiny, piperidiny, piperaziny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,2-oxazinanyl, morpholiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxidothiomorpholiny, azepanyl, 1,4-diazepanyl, và 1,4-oxazepanyl. Được ưu tiên là azetidiny, pyrrolidiny, pyrazolidiny, imidazolidiny, 1,2-oxazolidiny, 1,3-oxazolidiny, piperidiny, piperaziny, 1,2-oxazinanyl, morpholiny, và thiomorpholiny. Đặc biệt được ưu tiên là pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, và morpholiny.

Aza-heteroaryl có 5 cạnh theo sáng chế là gốc dị vòng thơm (dị thơm) có tổng số 5 nguyên tử trên vòng mà chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trên vòng và tùy ý một hoặc hai dị nguyên tử trên vòng khác được chọn từ N, O và/hoặc S, và nó được liên kết

qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc tùy ý qua nguyên tử nitơ trên vòng (khi được cho phép về hoá trị). Aza-heteroaryl có 5 cạnh chứa một nguyên tử nitơ trên vòng và một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng khác được chọn từ N và/hoặc O là được ưu tiên. Ví dụ có thể kể đến: pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, và thiadiazolyl. Được ưu tiên là pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và oxadiazolyl.

Phần tử thể oxo theo sáng chế là nguyên tử oxy, mà được gắn kết vào nguyên tử cacbon qua liên kết đôi.

Theo sáng chế, đối với tất cả các gốc mà xuất hiện vài lần, nghĩa của nó là độc lập với nhau. Nếu các gốc trong các hợp chất theo sáng chế là được thể, thì các gốc có thể được thể một lần hoặc nhiều lần, trừ khi có quy định khác. Sự thể bởi một hoặc hai hoặc ba phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau là được ưu tiên. Sự thể bởi một hoặc hai phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau là được ưu tiên một cách đặc biệt.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 là clo, metyl hoặc metoxy,

R^2 là hydro hoặc metoxy,

G^1 là clo, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl hoặc aza-heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm gồm có pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl và oxadiazolyl, hoặc là nhóm -CH₂-OR³ hoặc -CH₂-NR⁴R⁵, trong đó:

R^3 là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thể bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, amino, aminocarbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc đến ba nguyên tử flo,

R^4 là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R^5 là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, hydroxycarbonyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

và

(ii) heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng oxo,

hoặc

R^4 và R^5 được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R^7) và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng oxo hoặc hydroxy, và trong đó:

R^7 là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

và

G^2 là clo, xyano, (C₁-C₄)-alkyl, hoặc nhóm $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ hoặc $-CH_2-OR^{15}$, trong đó:

R^{8A} và R^{8B} độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₄)-alkyl và xyclopropyl,

R^9 là hydro hoặc metyl,

R^{10} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc aminocarbonyl,

và

(ii) heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng oxo,

R^{11} là hydro hoặc metyl,

R^{12} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy,

và

(ii) heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng oxo,

hoặc:

R^9 và R^{10} , hoặc R^{11} và R^{12} , một cách tương ứng, được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R^{13}), O, S và S(O)₂, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxy, amino và aminocacbonyl, và trong đó:

R^{13} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, formyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcacbonyl,

và

R^{15} là metyl hoặc etyl,

với điều kiện rằng G^1 không phải là clo khi G^2 là clo hoặc xyano.

Theo phương án được ưu tiên một cách đặc biệt, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 là metyl,

R^2 là metoxy,

G^1 là metyl, oxazol-5-yl hoặc nhóm $-CH_2-OR^3$ hoặc $-CH_2-NR^4R^5$, trong đó:

R^3 là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó, (C_1-C_4) -alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, metoxy, etoxy, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, amino, aminocacbonyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc đến ba nguyên tử flo,

R^4 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^5 là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, axetyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C_1-C_4) -alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

hoặc

R^4 và R^5 được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ NH và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng oxo hoặc hydroxy,

và

G^2 là metyl hoặc nhóm $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$ hoặc $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, trong đó:

R^{8A} và R^{8B} độc lập là hydro hoặc metyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, axetyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc aminocacbonyl,

R¹¹ là hydro hoặc metyl,

R¹² là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy,

hoặc

R⁹ và R¹⁰, hoặc R¹¹ và R¹², một cách tương ứng, được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R¹³), O và S(O)₂, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, metyl, oxo, hydroxy, amino và aminocacbonyl, và trong đó:

R¹³ là hydro, formyl hoặc axetyl.

Theo phương án khác biệt, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R¹ là metyl,

và

R² là metoxy.

Theo phương án khác biệt khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

G¹ là nhóm -CH₂-OR³, trong đó:

R^3 là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl được thế tùy ý bằng hydroxy, metoxy, amino, aminocarbonyl hoặc đến ba nguyên tử flo.

Theo phương án khác biệt khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

G^1 là nhóm $-CH_2-NR^4R^5$, trong đó:

R^4 là hydro hoặc methyl,

R^5 là (C₁-C₄)-alkyl, axetyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy,

hoặc

R^4 và R^5 được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ NH và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng oxo hoặc hydroxy.

Theo phương án khác biệt khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

G^2 là nhóm $-CH_2-NR^9R^{10}$, trong đó:

R^9 là hydro,

R^{10} là axetyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

hoặc

R^9 và R^{10} được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R¹³) và O, và nó

có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng đến hai phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có metyl, oxo, hydroxy và amino, và trong đó:

R^{13} là hydro, formyl hoặc axetyl.

Theo phương án khác biệt khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

G^2 là nhóm $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, trong đó:

R^{11} là hydro,

R^{12} là (C_1-C_4) -alkyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C_1-C_4) -alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy,

hoặc

R^{11} và R^{12} được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ NH và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng oxo hoặc hydroxy.

Theo phương án được ưu tiên một cách đặc biệt, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 là metyl,

R^2 là metoxy,

G^1 là nhóm $-CH_2-OR^3$, trong đó:

R^3 là (C_1-C_4) -alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino hoặc aminocarbonyl,

và

G^2 là nhóm $-CH_2-NR^9R^{10}$ hoặc $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, trong đó:

R^9 là hydro,

R^{10} là 2-oxopyrrolidin-3-yl,

hoặc

R^9 và R^{10} được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng piperazin-1-yl, 3-oxopiperazin-1-yl hoặc 4-axetypiperazin-1-yl,

R^{11} là hydro,

R^{12} là 2-oxopyrrolidin-3-yl,

hoặc

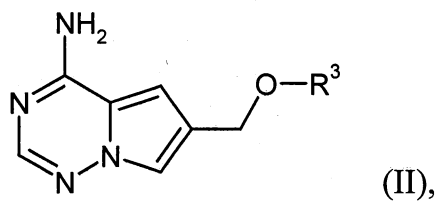
R^{11} và R^{12} được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng 3-hydroxyazetidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl hoặc 3-oxopiperazin-1-yl.

Các định nghĩa về các gốc được chỉ ra một cách cụ thể trong các tổ hợp tương ứng hoặc các tổ hợp được ưu tiên của các gốc cũng được thay thế nếu muốn theo các định nghĩa về các gốc của các tổ hợp khác, không kể các tổ hợp cụ thể được chỉ ra đối với các gốc. Các tổ hợp của hai hoặc nhiều trong số các khoảng được ưu tiên trên đây là được ưu tiên một cách đặc biệt.

Các hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế theo các quy trình tổng hợp khác nhau mà bị chi phối chủ yếu bởi bản chất của các nhóm G^1 và G^2 cụ thể được chọn (xem các định nghĩa trên đây).

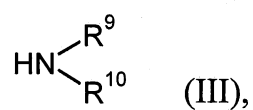
Do đó, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức chung (I), được đặc trưng ở chỗ:

[A] 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin được thế ở vị trí 6 có công thức (II):



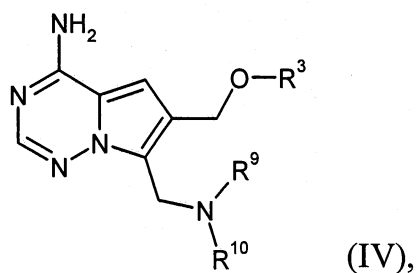
trong đó, R^3 có nghĩa như nêu trên,

trước tiên được cho phản ứng với formalđehyt và amin có công thức (III):



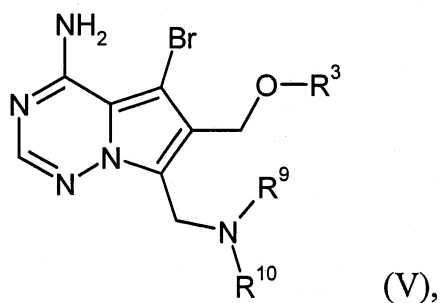
trong đó, R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

với sự có mặt của axit để thu được hợp chất có công thức (IV):



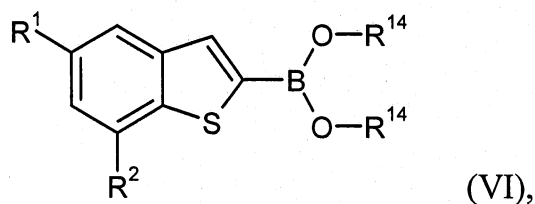
trong đó, R^3 , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

sau đó, được brom hoá thành hợp chất có công thức (V):



trong đó, R^3 , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

và tiếp theo, được phản ứng liên hợp với benzothiophen-2-yl boronat có công thức (VI):

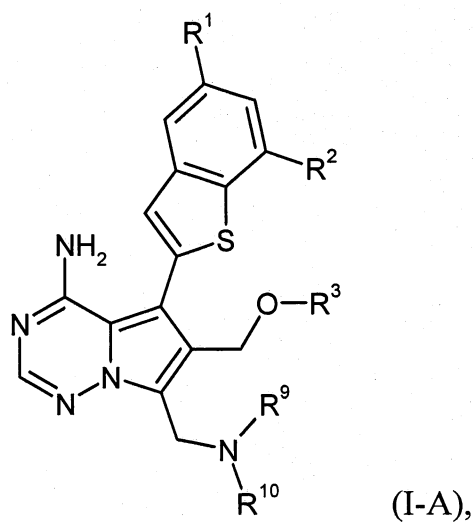


trong đó, R¹ và R² có nghĩa như nêu trên,

và

R¹⁴ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl, hoặc cả hai gốc R¹⁴ được liên kết cùng với nhau để tạo ra cầu -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂- hoặc -C(=O)-CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-,

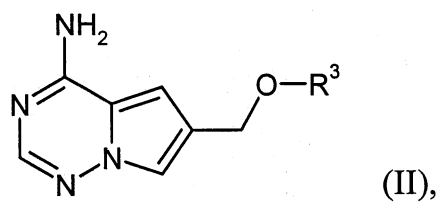
với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ để thu được hợp chất đích có công thức (I-A):



trong đó, R¹, R², R³, R⁹ và R¹⁰ có nghĩa như nêu trên,

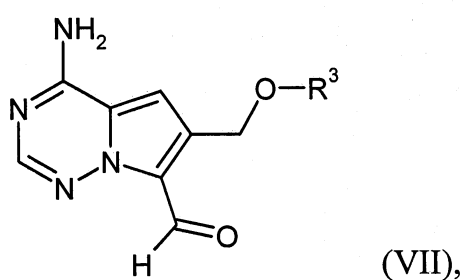
hoặc

[B] 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin được thế ở vị trí 6 có công thức (II):



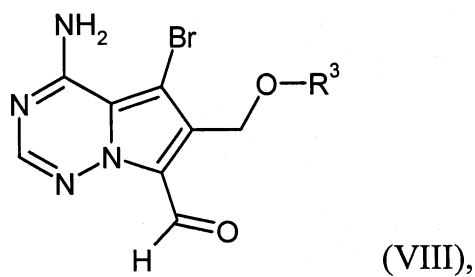
trong đó, R^3 có nghĩa như nêu trên,

trước tiên được formyl hoá bằng *N,N*-dimetylformamit với sự có mặt của phosphoryl clorua thành aldehyde có công thức (VII):



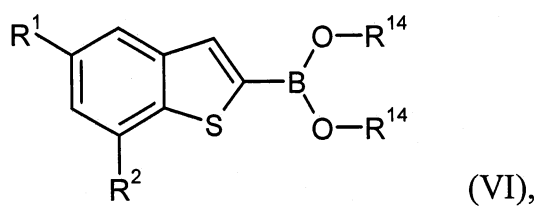
trong đó, R^3 có nghĩa như nêu trên,

sau đó, được brom hoá thành hợp chất có công thức (VIII):



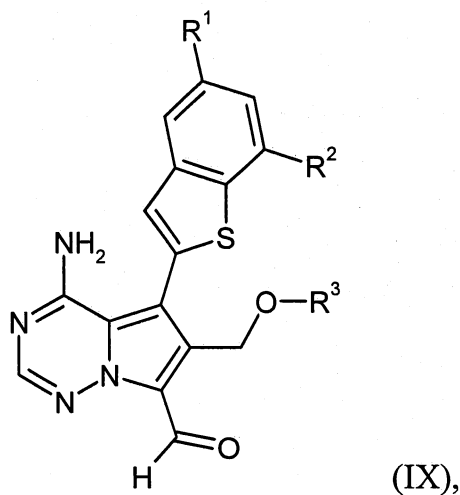
trong đó, R^3 có nghĩa như nêu trên,

và tiếp theo, được phản ứng liên hợp với benzothiophen-2-yl boronat có công thức (VI):



trong đó, R^1 , R^2 và R^{14} có nghĩa như nêu trên,

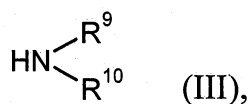
với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ để thu được hợp chất có công thức (IX):



trong đó, R^1 , R^2 và R^3 có nghĩa như nêu trên,

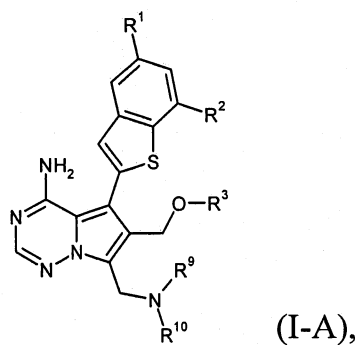
và sau đó:

[B-1] được cho phản ứng với amin có công thức (III):



trong đó, R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

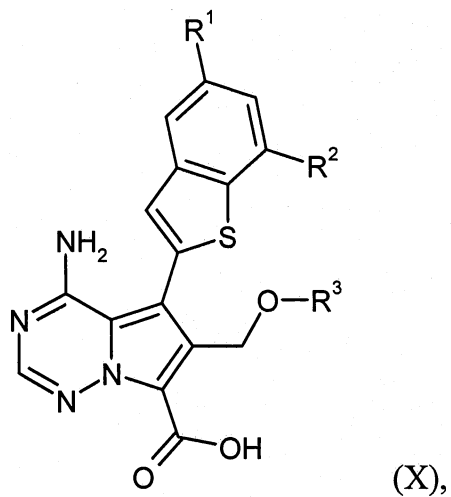
với sự có mặt của axit và chất khử để thu được hợp chất đích có công thức (I-A):



trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

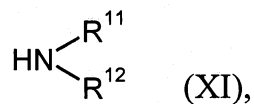
hoặc

[B-2] được oxy hoá thành axit carboxylic có công thức (X):



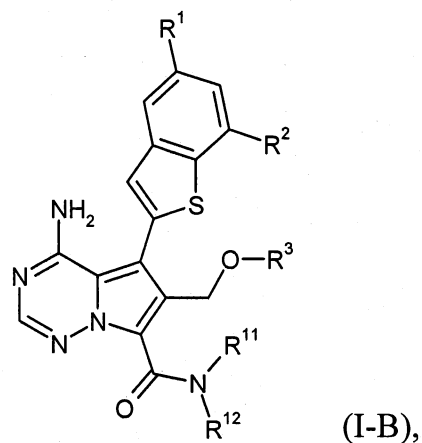
trong đó, R^1 , R^2 và R^3 có nghĩa như nêu trên,

và sau cùng được phản ứng liên hợp với amin có công thức (XI):



trong đó, R^{11} và R^{12} có nghĩa như nêu trên,

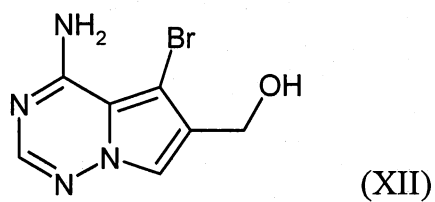
với sự có mặt của chất ngưng tụ để thu được hợp chất đích có công thức (I-B):



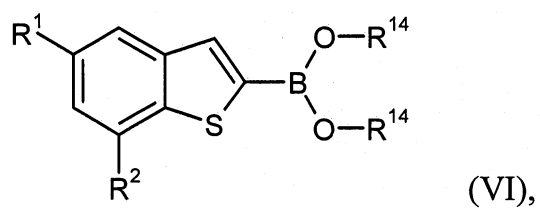
trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} và R^{12} có nghĩa như nêu trên,

hoặc

[C] 4-amino-5-bromopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin được thể ở vị trí 6 có công thức (XII):

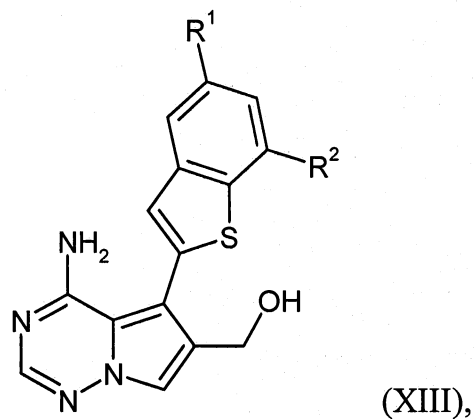


trước tiên được cho phản ứng liên hợp với benzothiophen-2-yl boronat có công thức (VI):



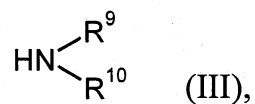
trong đó, R^1 , R^2 và R^{14} có nghĩa như nêu trên,

với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ để thu được hợp chất có công thức (XIII):



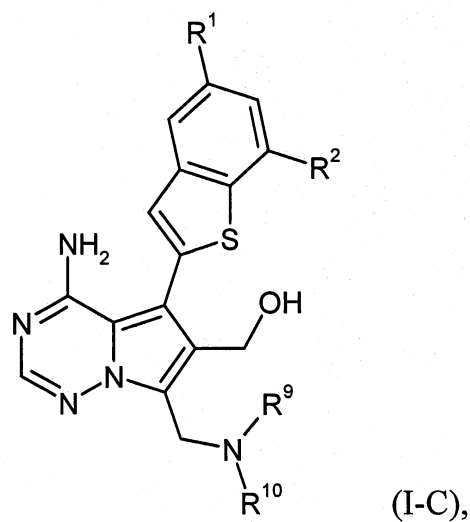
trong đó, R^1 và R^2 có nghĩa như nêu trên,

và sau đó được cho phản ứng với formaldehyt và amin có công thức (III):



trong đó, R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

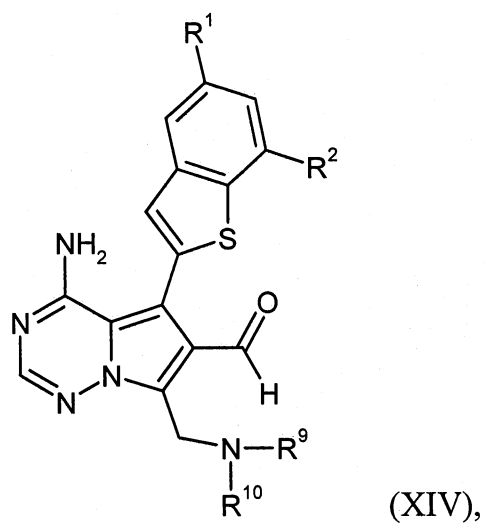
với sự có mặt của axit để thu được hợp chất có công thức (I-C):



trong đó, R^1 , R^2 , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

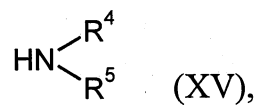
hợp chất này sau đó:

[C-1] được oxy hoá thành aldehyt có công thức (XIV):



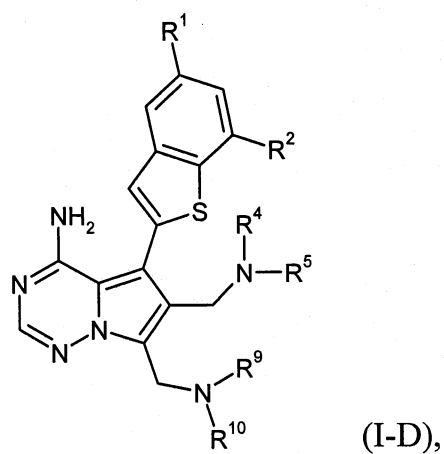
trong đó, R^1 , R^2 , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

và được xử lý bằng amin có công thức (XV):



trong đó, R^4 và R^5 có nghĩa như nêu trên,

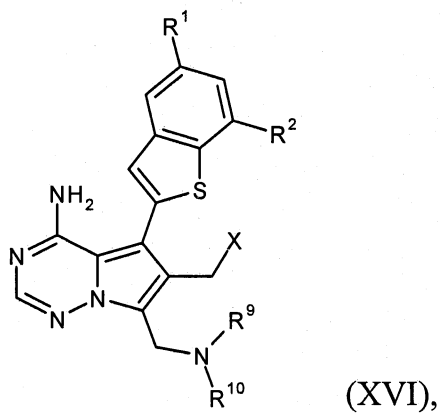
với sự có mặt của axit và chất khử để thu được hợp chất đích có công thức (I-D):



trong đó, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

hoặc

[C-2] được chuyển hoá thành dẫn xuất 6-(halometyl) tương ứng có công thức (XVI):

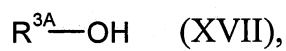


trong đó, R^1 , R^2 , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

và

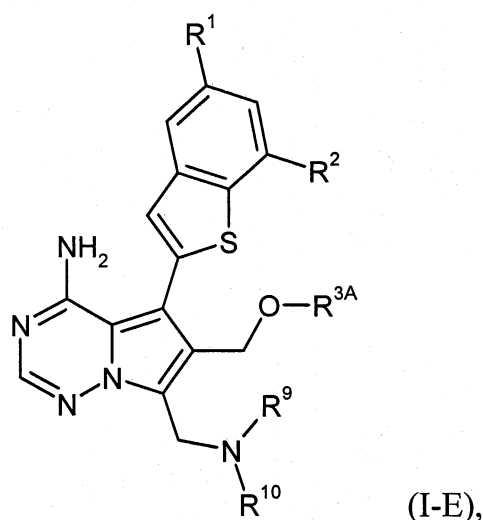
X là clo, bromo hoặc iodo,

và được xử lý bằng rượu có công thức (XVII):



trong đó, R^{3A} có nghĩa như R^3 như được mô tả trên đây ngoại trừ không phải là hydro,

với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất đích có công thức (I-E):



trong đó, R^1 , R^2 , R^{3A} , R^9 và R^{10} có nghĩa như nêu trên,

tuy ý tiếp theo, khi thích hợp, bằng cách (i) tách các hợp chất có công thức (I) thu được theo cách này thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang tương ứng của chúng, tốt hơn là bằng cách sử dụng các phương pháp sắc ký và/hoặc (ii) chuyển hoá hợp chất có công thức (I) thành hydrat, solvat, muối của chúng và/hoặc hydrat hoặc solvat của muối bằng cách xử lý bằng các dung môi tương ứng và/hoặc axit hoặc bazơ.

Các hợp chất có công thức (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) và (I-E), mà có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả trên đây, mỗi hợp chất là tập hợp con cụ thể của các hợp chất có công thức chung (I).

Các bước của quy trình [A] (II) $\rightarrow$ (IV) và [C] (XIII) $\rightarrow$ (I-C), là các phản ứng aminometyl hoá kiểu Mannich, được thực hiện theo cách thông thường bằng cách xử lý hợp chất ban đầu tương ứng bằng hỗn hợp gồm formaldehyt trong nước và thành phần amin (III) với sự có mặt của chất xúc tác axit như axit formic hoặc axit axetic. Tốt hơn là, axit axetic được sử dụng làm chất xúc tác và dung môi. Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^\circ\text{C}$ đến $+80^\circ\text{C}$.

Để làm tác nhân brom hoá cho các bước của quy trình [A] (IV) $\rightarrow$ (V) và [B] (VII) $\rightarrow$ (VIII), tốt hơn là *N*-bromosuxinimit (NBS), 1,3-dibromo-5,5-

dimethylhydantoin (DBDMH) hoặc brom nguyên tố được sử dụng. Các phản ứng thường được thực hiện trong dung môi trơ, như điclorometan, cloroform, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc *N,N*-dimethylformamit (DMF), với nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến $+20^{\circ}\text{C}$.

Các phản ứng kết hợp [A] (V) + (VI) $\rightarrow$ (I-A), [B] (VIII) + (VI) $\rightarrow$ (IX) và [C] (XII) + (VI) $\rightarrow$ (XIII) ["phản ứng liên hợp Suzuki-Miyaura"] thường được thực hiện trong dung môi trơ với sự trợ giúp của chất xúc tác paladi và bazơ trong nước. Chất xúc tác paladi thích hợp cho mục đích này bao gồm, ví dụ, paladi(II) axetat, paladi(II) clorua, bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua, bis(axetonitril)paladi(II) clorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(đibenzylidenaxeton)paladi(0), và tris(đibenzylidenaxeton)dipaladi(0), tùy ý kết hợp với các phối tử phosphin khác như, ví dụ, 2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-Phos), 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (S-Phos), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos), hoặc 4-(di-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-dimetylanilin. Ngoài ra, tiền chất xúc tác paladi mà từ đó các loại có hoạt tính về mặt xúc tác được sinh ra trong các điều kiện phản ứng, như (2'-amino-biphenyl-2-yl)(clo)paladi-đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin, có thể được sử dụng [xem, ví dụ ấn phẩm: S. Kotha *et al.*, *Tetrahedron* 58, 9633-9695 (2002); T. E. Barder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (13), 4685-4696 (2005); S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010), và các tài liệu tham khảo khác được trích dẫn trong đó].

Các bazơ thích hợp đối với các phản ứng kết hợp này là cacbonat kiềm, như natri, kali hoặc xeri cacbonat, phosphat kiềm, như natri hoặc kali phosphat hoặc florua kiềm, như kali hoặc xeri florua. Thông thường, các bazơ này được sử dụng dưới dạng dung dịch nước. Các phản ứng được thực hiện trong các dung môi hữu cơ trơ trong các điều kiện phản ứng. Tốt hơn là, các dung môi hữu cơ trộn lẫn được với nước, như 1,2-dimetoxietan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, *N,N*-dimethylformamit (DMF) hoặc dimethylsulfoxit (DMSO), được sử dụng nhưng các dung môi trơ khác, như điclorometan hoặc toluen, cũng có thể được sử dụng.

Bước [B] của quy trình (II) $\rightarrow$ (VII) ["phản ứng formyl hoá Vilsmeier-Haack"] được thực hiện theo cách thông thường bằng cách xử lý pyrolotriazin (II) trong dung môi *N,N*-dimethylformamit (DMF) với phosphoryl clorua. Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +80°C.

Các chất khử thích hợp đối với các phản ứng amin hoá khử [B-1] (IX) + (III) $\rightarrow$ (I-A) và [C-1] (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (I-D) là các bohýđrua kiềm thông thường, như lithi bohýđrua, natri bohýđrua, kali bohýđrua, natri xyanobohýđrua hoặc natri triaxetoxýbohýđrua. Thông thường, bước chuyển hóa được thực hiện với sự có mặt của axit, tốt hơn là axit axetic, trong rượu hoặc dung môi ete, như metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +80°C, tương ứng tùy thuộc vào khả năng phản ứng của các thành phần amin (III) và (XV), và/hoặc bohýđrua cụ thể được sử dụng.

Đối với phản ứng oxy hoá trong bước [B-2] của quy trình (IX) $\rightarrow$ (X), bước oxy hoá với natri clorit với sự có mặt của chất tẩy tạp hypoclorit như 2-metyl-2-buten là phương pháp lựa chọn [xem ấn phẩm: H. W. Pinnick *et al.*, *Tetrahedron* 37, 2091-2096 (1981); A. Raach and O. Reiser, *J. Prakt. Chem.* 342 (6), 605-608 (2000), và các tài liệu được trích dẫn trong đó]. Phản ứng này thường được thực hiện trong hỗn hợp tetrahydrofuran/nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường.

Các chất ngưng tụ thích hợp đối với bước [B-2] của quy trình (X) + (XI) $\rightarrow$ (I-B) [sự hình thành amit] bao gồm, ví dụ, các carbodiimit như *N,N'*-dietyl-, *N,N'*-đipropyl-, *N,N'*-điisopropyl-, *N,N'*-đixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit (EDC), các dẫn xuất phosgen như *N,N'*-cacbonyldiimidazol (CDI) hoặc isobutyl cloformat, α -cloenamin như 1-clo-2-metyl-1-dimetyl-amino-1-propen, các hợp chất phospho như propanphosphonic anhydrit, dietyl xyanophosphonat, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl clorua, benzotriazol-1-yloxy-tris(đimetylaminophosphon hexaflophosphat (BOP) hoặc benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrolidino)phosphon hexaflophosphat (PyBOP), và các hợp chất uron như *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluron tetraflorurat (TBTU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-

N,N,N',N'-tetrametyluron hexaflophosphat (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluron tetraflororat (TPTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluron hexaflophosphat (HATU) hoặc *O*-(1*H*-6-clobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluron tetraflororat (TCTU), kết hợp với các chất hỗ trợ khác nếu thích hợp, như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc *N*-hydroxysuxinimit (HOSu), và/hoặc các bazơ như cacbonat kiềm, ví dụ natri hoặc kali cacbonat, hoặc amin bazơ hữu cơ, như trietylamin, *N*-metylpiperidin, *N*-metylmorpholin (NMM), *N,N*-điisopropyletylamin (DIPEA), pyridin hoặc 4-*N,N*-dimetylaminopyridin (DMAP). Ưu tiên là sử dụng *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluron hexaflophosphat (HATU) hoặc *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluron tetraflororat (TBTU) kết hợp với *N,N*-điisopropyletylamin (DIPEA) và tuỳ ý 1-hydroxybenzotriazol (HOBt).

Các dung môi trợ đối với bước [B-2] của quy trình (X) + (XI) → (I-B) là, ví dụ, các ete như dietyl ete, *tert*-butyl metyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc 1,2-dimetoxyetan, các hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan hoặc xyclohexan, các hydrocacbon được halogen hoá như điclometan, triclometan, cacbon tetraclorea, 1,2-đicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như axeton, axetonitril, etyl axetat, pyridin, dimetylsulfoxit (DMSO), *N,N*-dimetylformamit (DMF), *N,N'*-dimetylpropylen ure (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidinon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi này. Tốt hơn là sử dụng điclometan, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamit hoặc hỗn hợp chứa chúng. Thông thường, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +60°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +10°C đến +40°C.

Các chất oxy hoá mà có thể chuyển hoá rượu bậc một (I-C) thành aldehyt (XIV) (quy trình [C-1]) trong các điều kiện êm dịu bao gồm 1,1,1-triaxetoxi-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on ("Dess-Martin periodinan"), 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) kết hợp với các chất oxy hoá bậc hai như iodosobenzen-*I,I*-diacetat hoặc natri hypoclorit và các hệ oxy hoá dựa trên dimetylsulfoxit (DMSO) như DMSO/trifloaxetic anhydrit hoặc DMSO/*N,N'*-đixyclohexylcarbodiimit (DCC). Ưu

tiên là 1,1,1-triaxetoxo-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on. Thông thường, phản ứng được thực hiện trong dung môi trơ, tốt hơn là bằng cách sử dụng diclometan.

Để chuyển hóa hydroxy thành halogen trong bước [C-2] của quy trình (I-C) → (XVI), các phương pháp và các chất phản ứng tiêu chuẩn khác nhau đã được biết đến trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các chất phản ứng lựa chọn là thionyl clorua [đối với X = Cl], tetrabromometan/triphenylphosphin [đối với X = Br], và iot/triphenylphosphin [đối với X = I]. Việc điều chế các dẫn xuất 6-(clometyl) (XVI) [X = Cl] là được ưu tiên do bước xử lý là tiện lợi và do độ ổn định của hợp chất.

Các bazơ thích hợp đối với bước [C-2] của quy trình (XVI) + (XVII) → (I-E) [sự hình thành ete] là các cacbonat kiềm như lithi, natri, kali hoặc xeri cacbonat, axetat kiềm như natri hoặc kali axetat hoặc các bazơ amin bậc ba thông thường như trietylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, *N,N*-diisopropyletylamin hoặc pyridin. Ưu tiên là *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA). Phản ứng (XVI) + (XVII) → (I-E) được thực hiện trong dung môi trơ, như tetrahydrofuran, hoặc không cần dung môi, bằng cách sử dụng lượng dư rượu (XVII), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +20°C đến +200°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +50°C đến +150°C. Tốt hơn là, bước chuyển hoá được thực hiện bằng các phương tiện của thiết bị phản ứng vi sóng.

Trình tự phản ứng (I-C) → (XVI) → (I-E) có thể được thực hiện trong hai bước riêng rẽ, nghĩa là với sự tách và tinh chế hợp chất trung gian (XVI), hoặc có thể được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình một bình, nghĩa là bằng cách sử dụng hợp chất trung gian thô (XVI) như thu được trong phản ứng điều chế.

Trong các trường hợp trong đó phần amin bậc một hoặc bậc hai tạo ra một phần của nhóm G¹ hoặc G² trong các hợp chất đích có công thức (I), đôi khi có thể thích hợp trong các phản ứng điều chế được mô tả trên đây là sử dụng dẫn xuất được bảo vệ của amin này như một thành phần phản ứng thay cho amin tự do. Đối với mục đích này, các nhóm bảo vệ amino tạm thời thông thường như nhóm axyl (ví dụ, axetyl hoặc trifloaxetyl) hoặc các nhóm bảo vệ kiểu carbamat (ví dụ, nhóm Boc-, Cbz- hoặc Fmoc), có thể được sử dụng. Nhóm Boc (*tert*-butoxycarbonyl) tốt hơn là được sử dụng. Tương

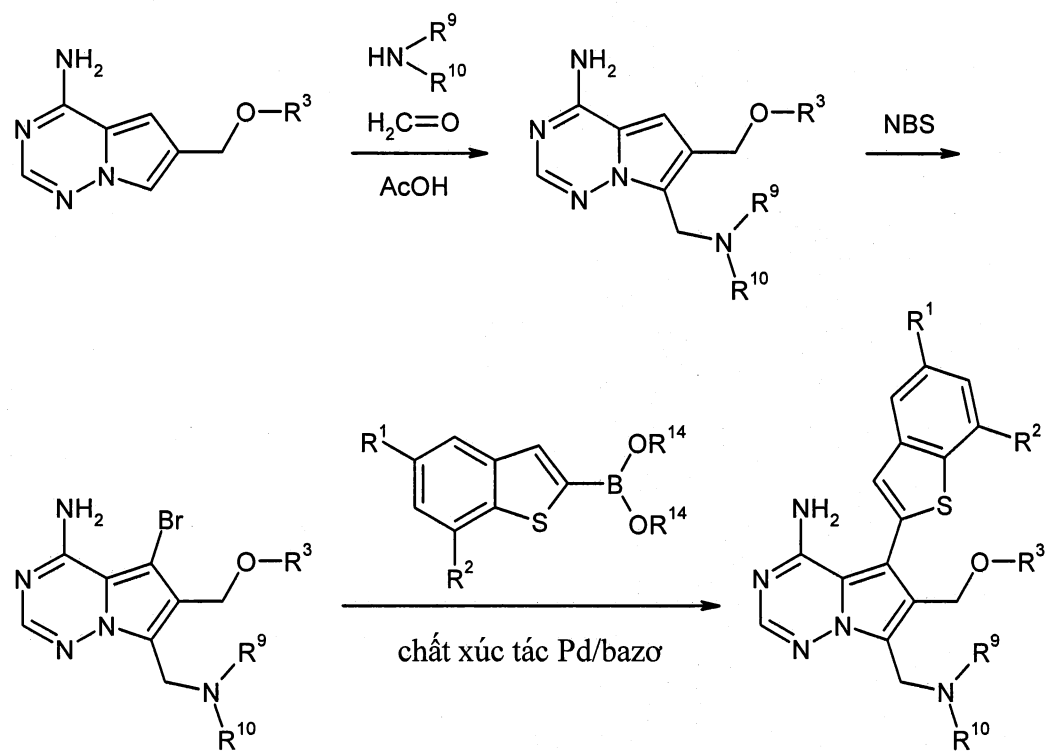
tự, nhóm chức hydroxy là một phần của nhóm G^1 hoặc G^2 có thể được phong bế một cách tạm thời trong các hợp chất tiền chất và các hợp chất trung gian của quy trình, ví dụ như tetrahydropyranyl (THP) ete hoặc như dẫn xuất silyl ete, như trimetylsilyl hoặc *tert*-butyldimetylsilyl ete.

Sau đó, các nhóm bảo vệ này có thể được tách loại một cách đồng thời trong quy trình xử lý trong nước và tinh chế, hoặc chúng được loại bỏ trong bước tách tiếp theo bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn đã được biết đến trong lĩnh vực này. Việc điều chế các hợp chất trung gian đã được bảo vệ như vậy từ các amin hoặc rượu tự do tương ứng cũng được thực hiện một cách dễ dàng theo các quy trình chung được mô tả trong tài liệu chuyên ngành [xem, ví dụ ấn phẩm: T. W. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

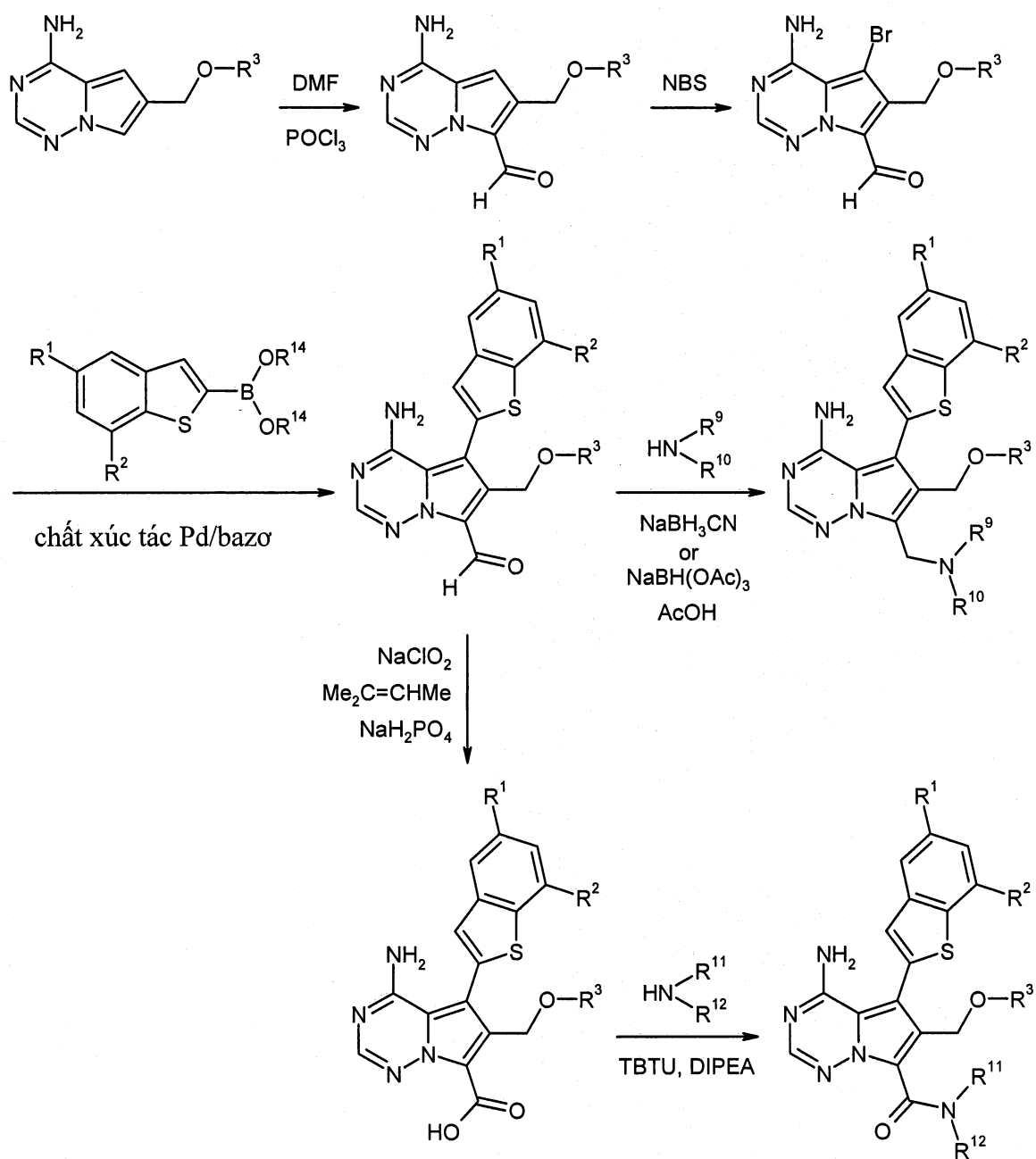
Một số loại dẫn xuất amin được bảo vệ (nghĩa là được axyl hoá) có hoạt tính ức chế FGFR một cách đáng kể bởi chính bản thân chúng. Do đó, các hợp chất này cũng thuộc những hợp chất có công thức chung (I) như được xác định trên đây.

Quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa bằng các sơ đồ phản ứng sau đây:

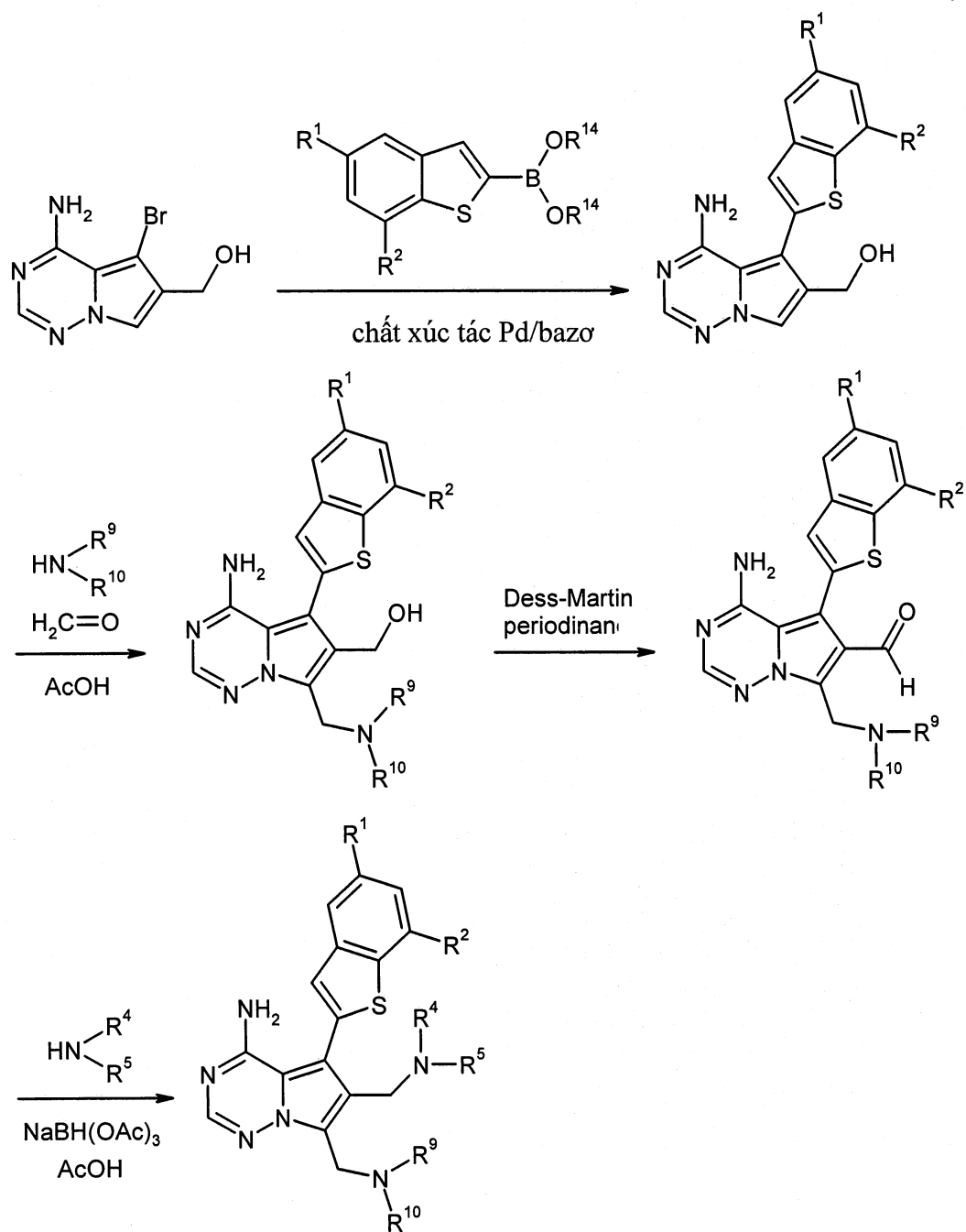
Sơ đồ 1



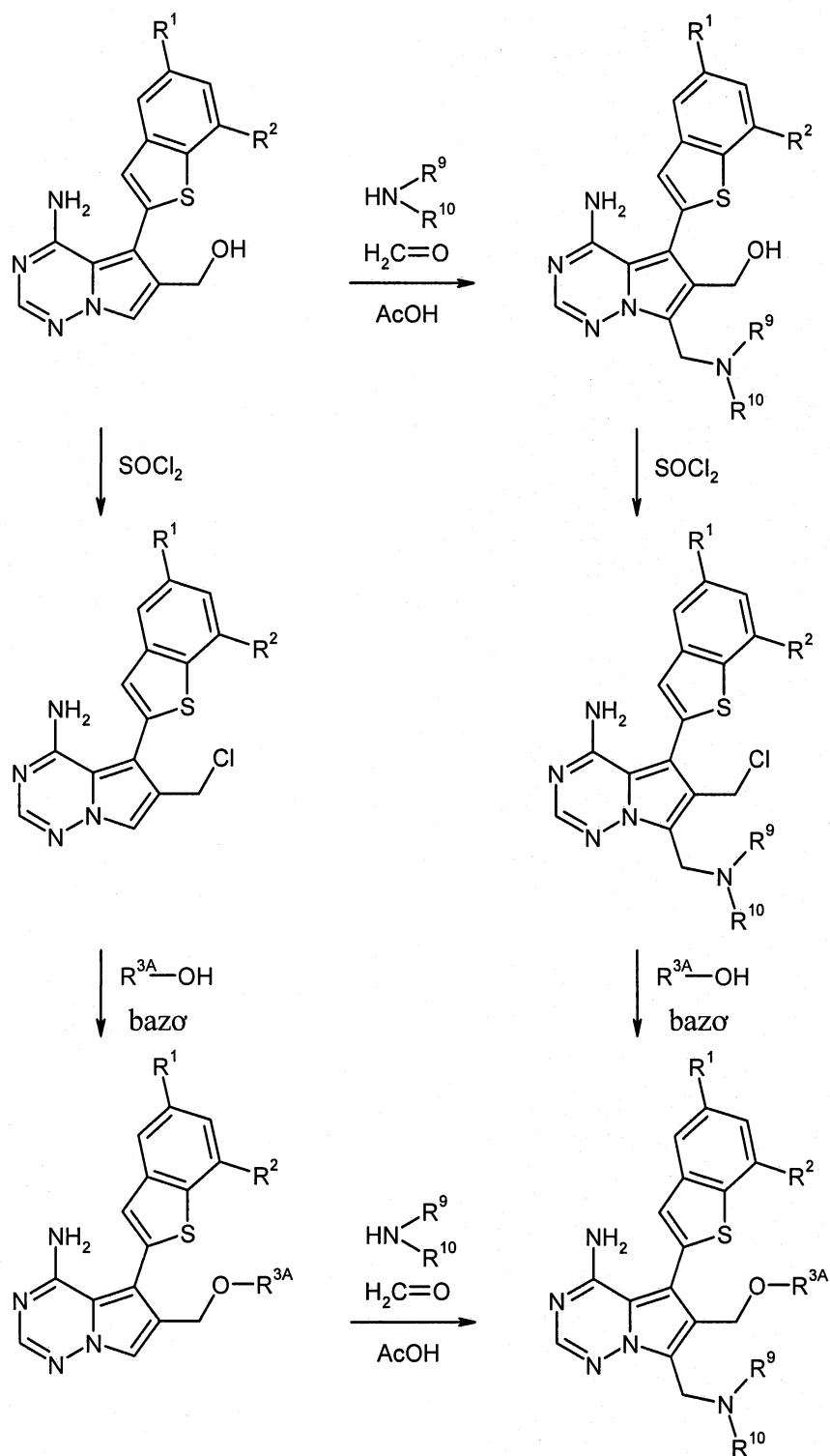
Sơ đồ 2



Sơ đồ 3



Sơ đồ 4

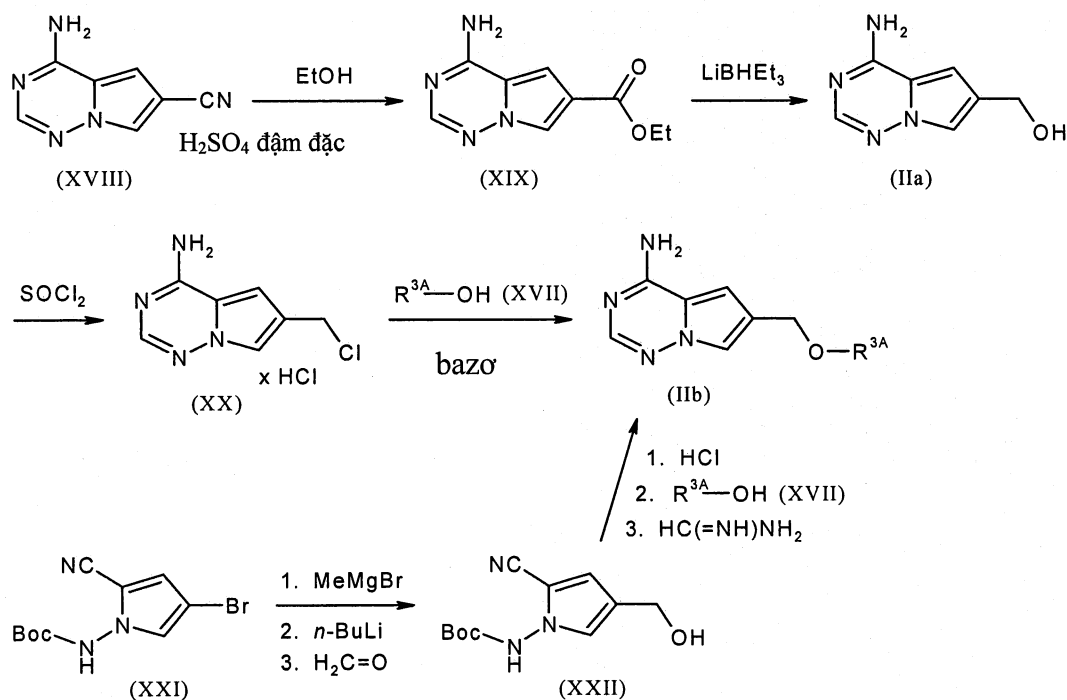


4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin được thể ở vị trí 6 có công thức (II) có thể, ví dụ, được tạo ra theo hai con đường khác nhau được mô tả trong sơ đồ 5 dưới đây. Theo con đường thứ nhất, 4-amino-6-xyanopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (XVIII) được chuyển

hoá thành este (XIX) bằng cách rượu phân qua trung gian axit và sau đó được khử thành hợp chất 6-(hydroxymetyl) (IIa) [R^3 trong (II) = H] bằng cách sử dụng lithi tri-ethylbohđrua. Sự chuyển hóa tiêu chuẩn thành 6-(halometyl)pyrrolotriazin tương ứng như hợp chất clo (XX), tiếp theo bằng cách xử lý với rượu có công thức (XVII) với sự có mặt của bazơ để dàng tạo ra các dẫn xuất ete có công thức (IIb) [R^3 trong (II) $\neq$ H]. Việc tạo ra hợp chất ban đầu (XVIII) đã được mô tả trước đây [xem công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/ 064883 (Hợp chất trung gian AX / bước 3)].

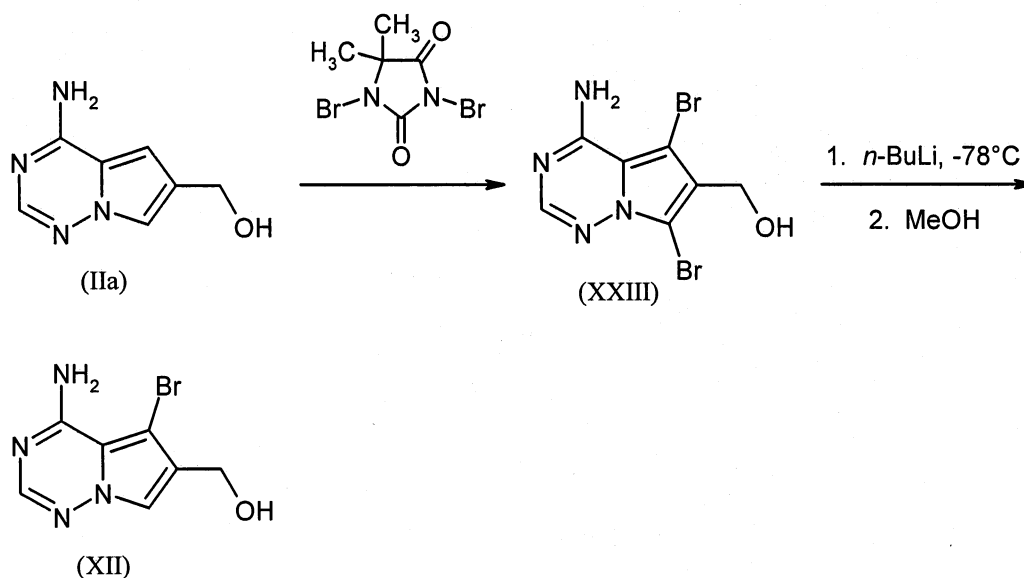
Con đường thứ hai bắt đầu từ 1-amino-4-bromo-2-xyanopyrrol được bảo vệ (XXI) [quy trình điều chế được đưa ra trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/064883 (Hợp chất trung gian AAE, Step 3)]. Loại proton của uretan nitơ, tiếp theo kim loại hóa ở vị trí 4 và phản ứng với formalđehyt thu được dẫn xuất 4-(hydroxymetyl) (XXII). Xử lý bằng hydro clorua, tiếp theo bổ sung rượu (XVII) và ngưng tụ với formamidin bằng cách sử dụng quy trình một bình sau đó tạo ra hợp chất đích có công thức (IIb). Con đường này là đặc biệt hữu ích để tạo ra các dẫn xuất alkyl ete [R^{3A} trong (IIb) = (C_1 - C_4)-alkyl] trong đó chất phản ứng rượu (XVII) cũng có thể đóng vai trò làm dung môi phản ứng trong các trường hợp này.

Sơ đồ 5



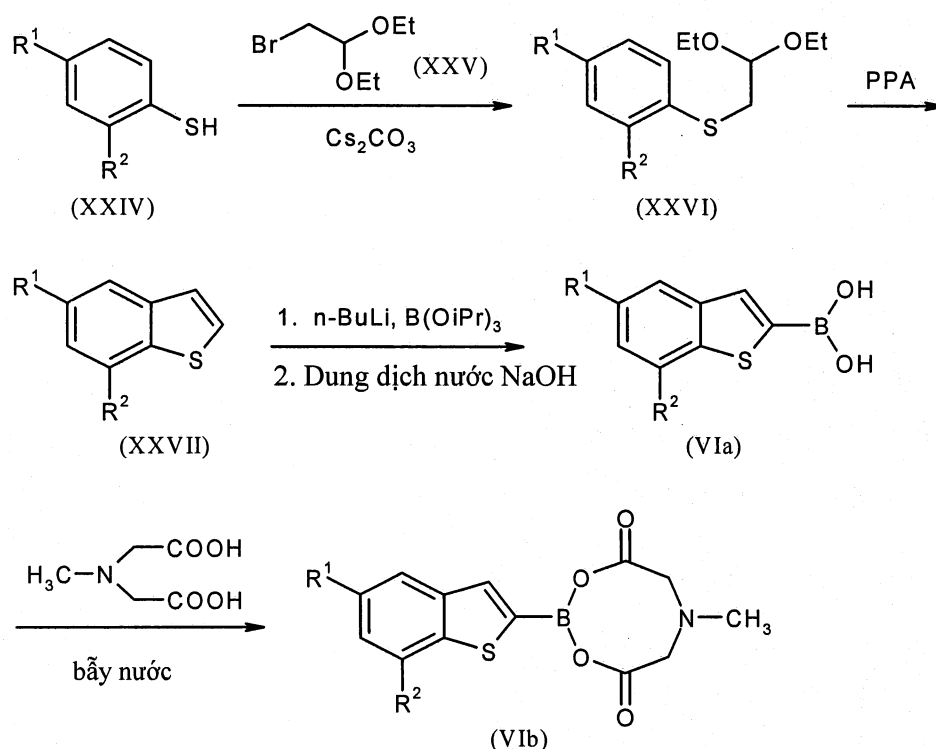
Các dẫn xuất 4-amino-5-bromopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin có công thức (XII) là dễ thu được từ 4-amino-6-(hydroxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (IIa) (xem sơ đồ 5) bằng cách đầu tiên 5,7-dibrom hoá bằng cách sử dụng 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin và sau đó 7-debrom hoá chọn lọc tiếp theo nhờ phản ứng trao đổi halogen-kim loại với *n*-butyllithi, tiếp theo dập tắt phản ứng bằng metanol (xem sơ đồ 6 dưới đây).

Sơ đồ 6



Benzothiophen-2-yl boronat có công thức (VI) có thể được tạo ra một cách tiện lợi bắt đầu từ các dẫn xuất thiophenol được thể có công thức (XXIV) (xem sơ đồ 7 dưới đây). Alkyl hoá với bromo-axetal (XXV) và đóng vòng qua trung gian axit polyphosphoric tiếp theo tạo ra hợp chất trung gian benzothiophen có công thức (XXVII), hợp chất này sau đó được kim loại hoá ở vị trí 2 và được cho phản ứng với trialkyl borat. Xử lý bằng kiềm thu được axit (benzothiophen-2-yl)boronic tự do có công thức (VIa) mà được biến đổi, nếu muốn, thành boronat mạch vòng, ví dụ cũng được gọi là MIDA boronat có công thức (VIb), bằng các quy trình tiêu chuẩn được biết đến trong lĩnh vực này [xem, ví dụ ấn phẩm: D. M. Knapp *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (20), 6961-6963 (2009)].

Sơ đồ 7



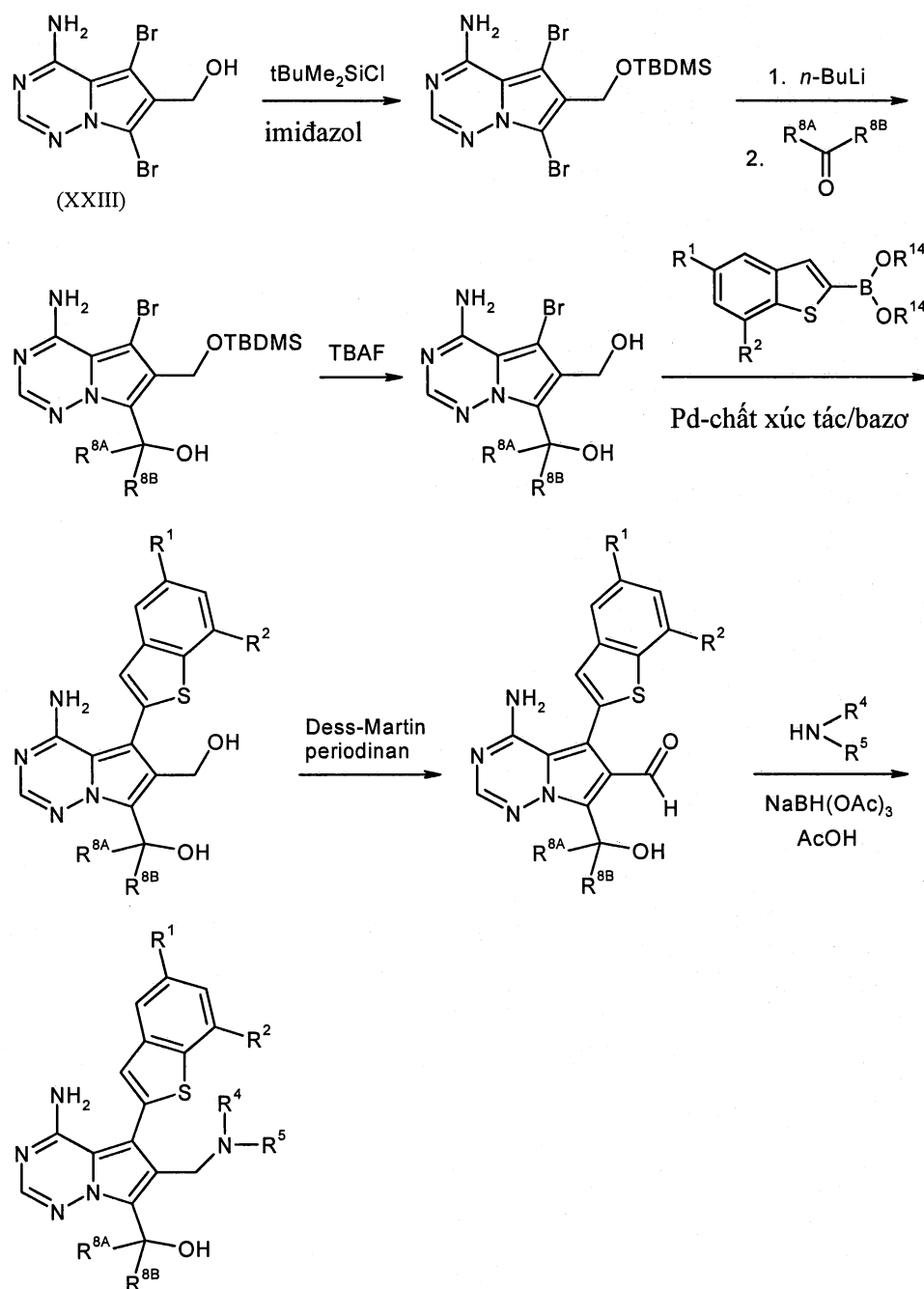
[xem ấn phẩm : P. A. Plé and L. J. Marnett, *J. Heterocyclic Chem.* 25 (4), 1271-1272 (1988); A. Venturelli *et al.*, *J. Med. Chem.* 50 (23), 5644-5654 (2007)].

Các hợp chất có công thức (III), (XI), (XV), (XVII), (XXIV) và (XXV) là có thể mua được trên thị trường, được biết đến từ tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được tạo ra từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường bằng cách vận dụng các phương pháp tiêu chuẩn được mô tả trong tài liệu chuyên ngành một cách thích hợp. Các quy trình chi tiết và các tài liệu tham khảo chuyên ngành để điều chế các nguyên liệu ban đầu cũng có thể được tìm thấy trong Phần thử nghiệm trong mục điều chế các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian.

Việc điều chế các phân nhóm khác của các hợp chất có công thức chung (I) được minh họa trong các sơ đồ phản ứng từ 8 đến 14 sau đây. Các tiền chất pyrolotriazin cần dùng có thể được tổng hợp một cách dễ dàng bằng các phương pháp thông thường đã được biết đến trong lĩnh vực này và các biến đổi tổng hợp khác, trong hầu hết các trường hợp, theo các con đường điều chế được mô tả trong phần quy trình

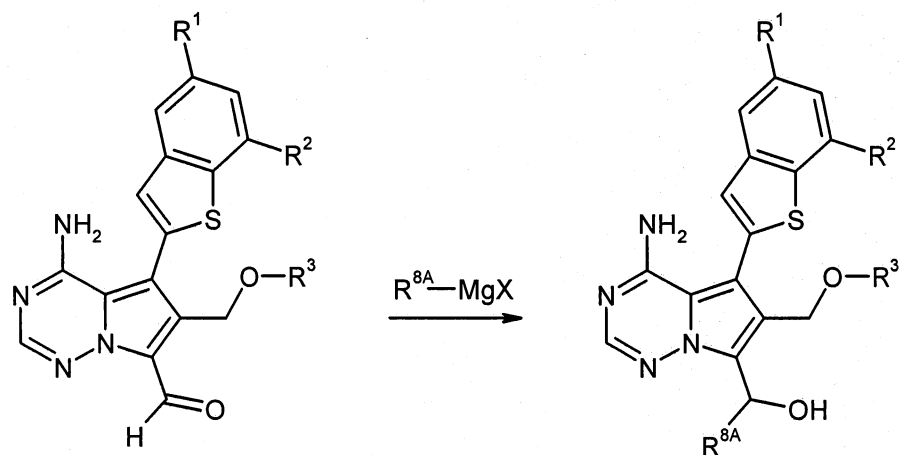
trên đây, bằng cách sử dụng các loại phản ứng tương tự, như, ví dụ, phản ứng brom hoá, phản ứng kết hợp boronat, aminometyl hoá, amin hoá khử, oxy hoá và/hoặc ete hoặc phản ứng tạo amit. Các chi tiết khác được mô tả trong Phần thử nghiệm đối với việc điều chế của các phương án lấy làm ví dụ và các hợp chất tiền chất tương ứng của chúng.

Sơ đồ 8



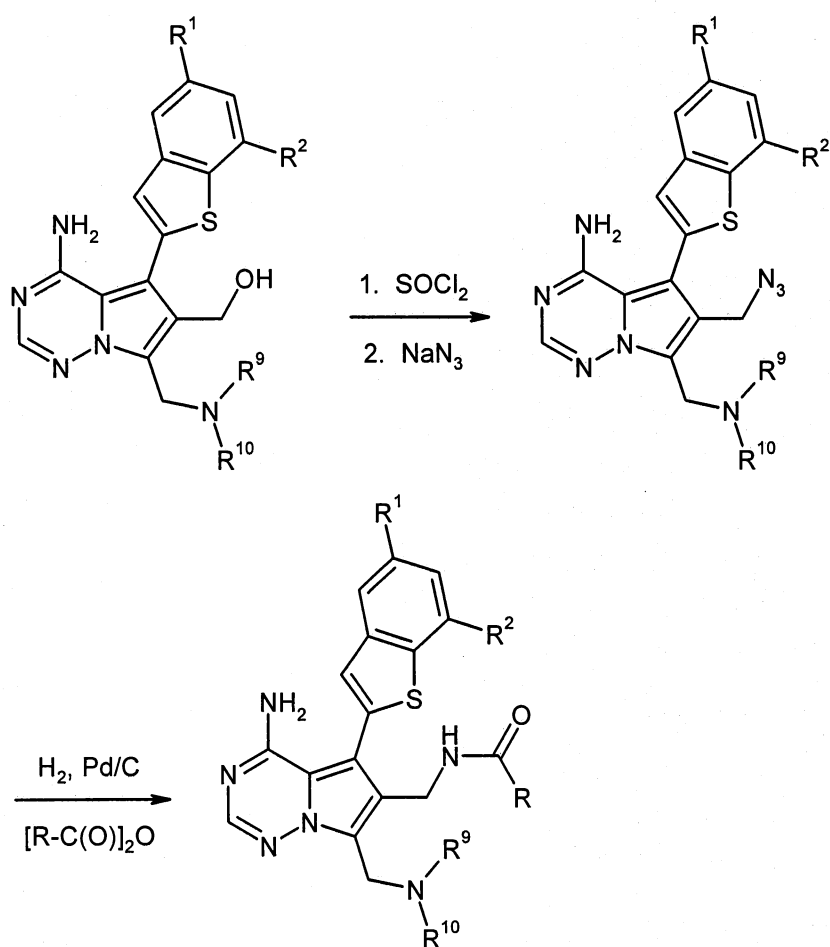
[R^{8A}, R^{8B} = (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl].

Sơ đồ 9



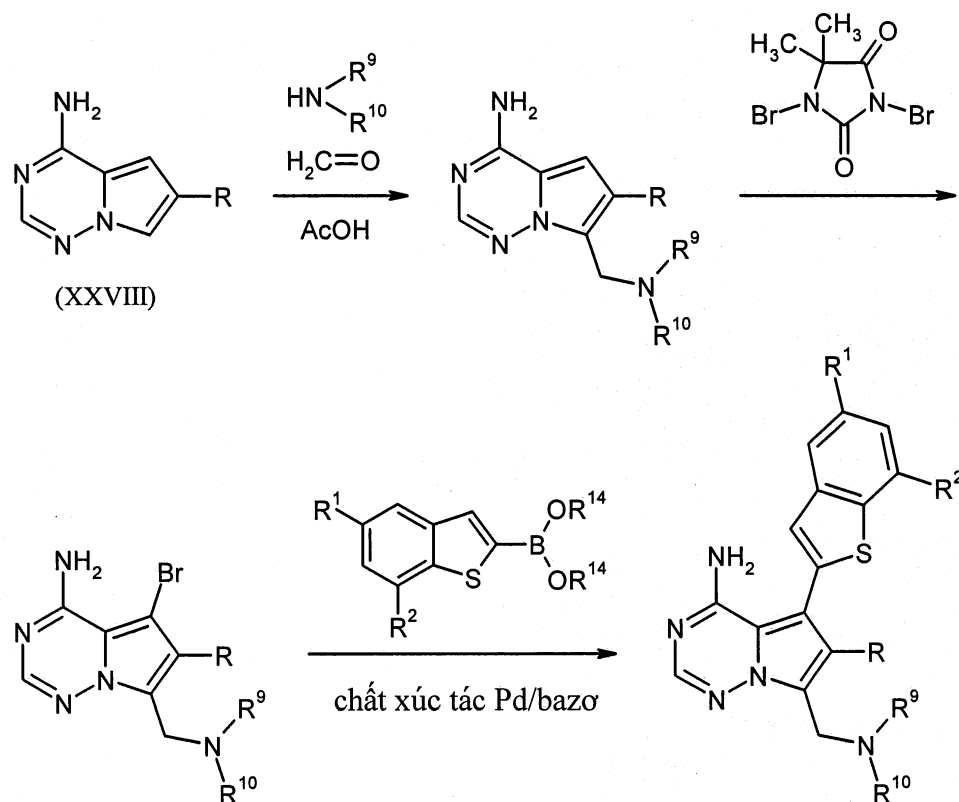
[R^{8A} = (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl; X = Cl, Br hoặc I].

Sơ đồ 10



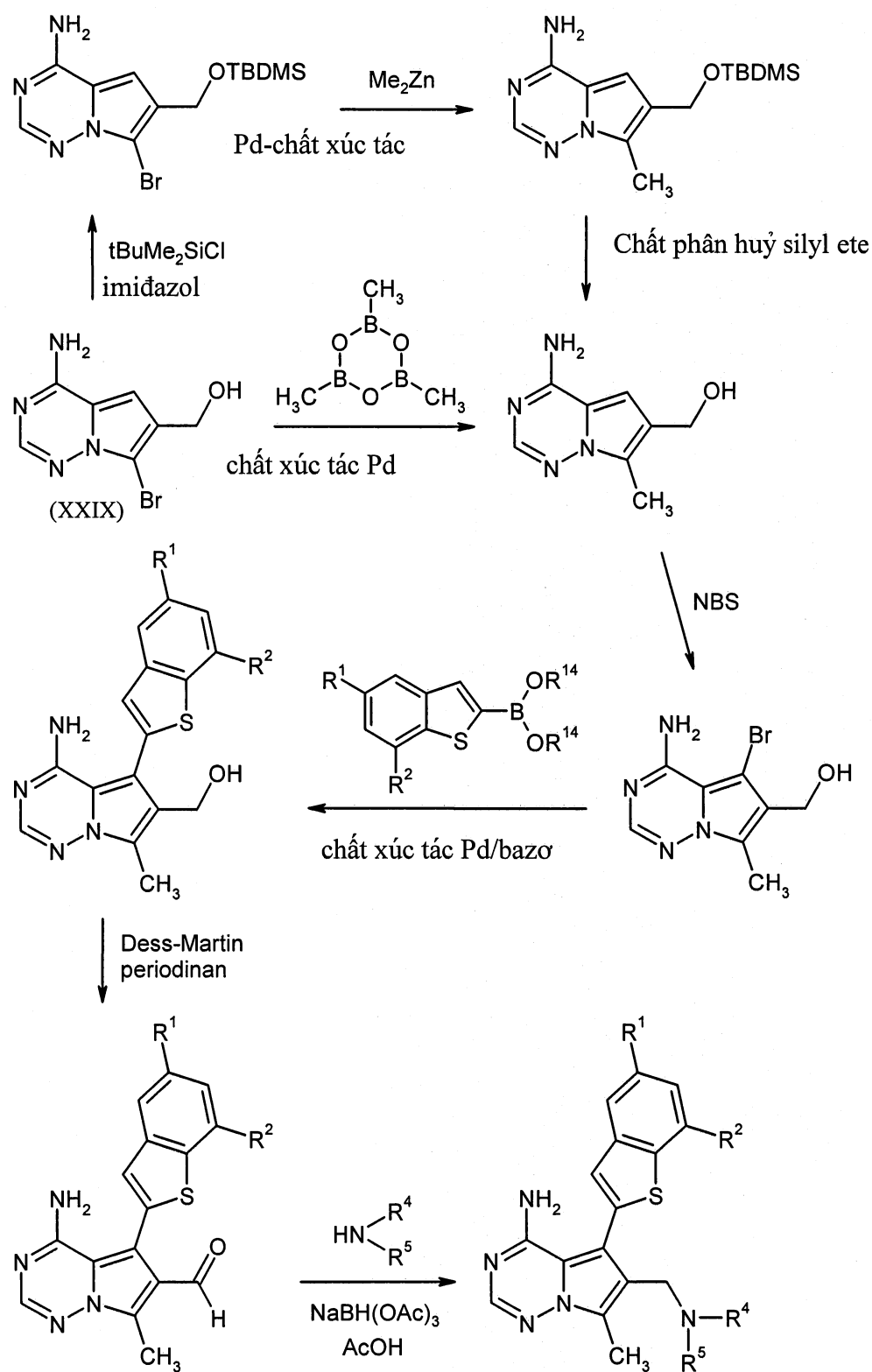
[R = (C₁-C₄)-alkyl].

Sơ đồ 11



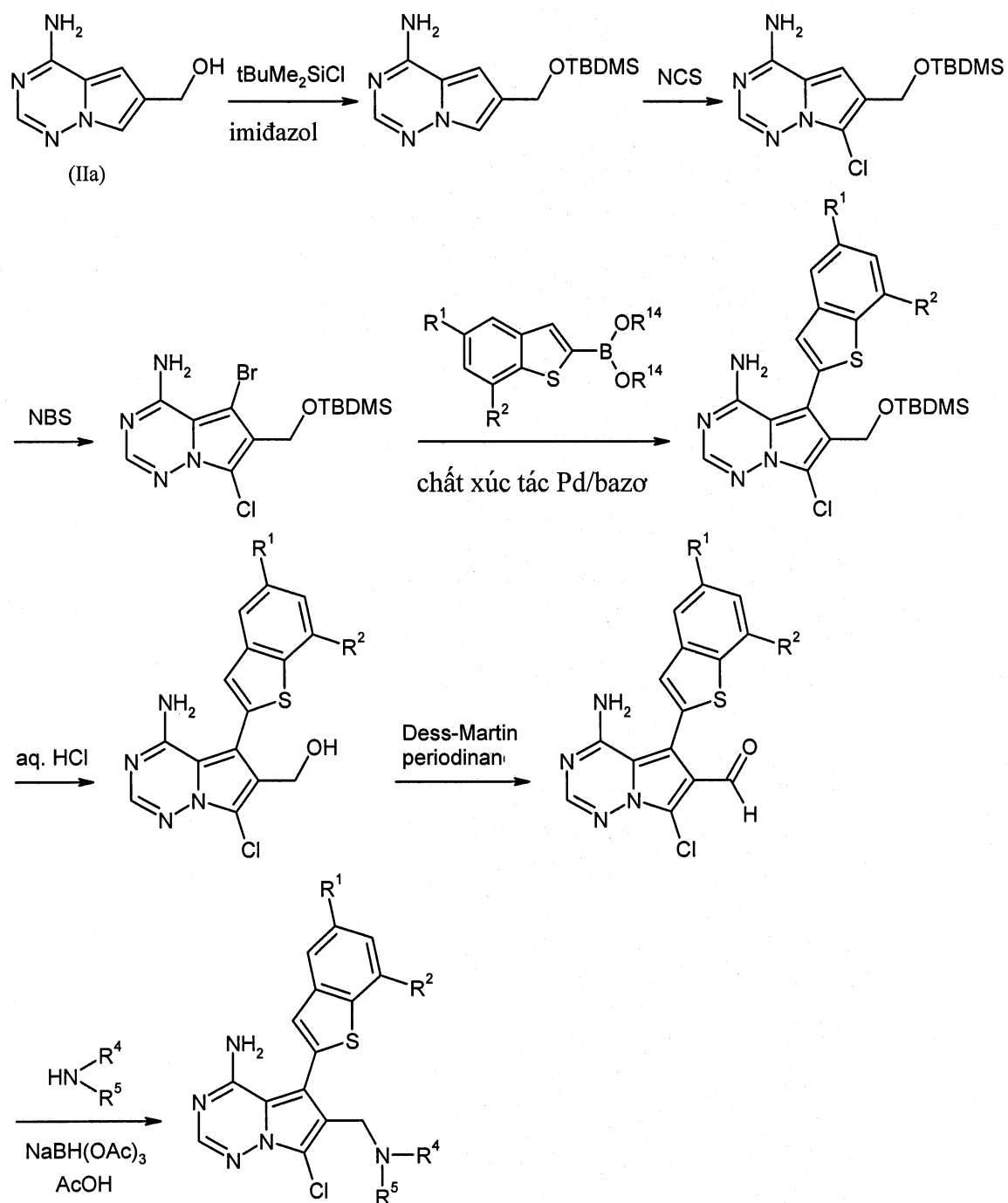
[R = clo hoặc (C₁-C₄)-alkyl; để điều chế nguyên liệu ban đầu (XXVIII), xem công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/064883 và WO 2007/056170, một cách tương ứng].

Sơ đồ 12

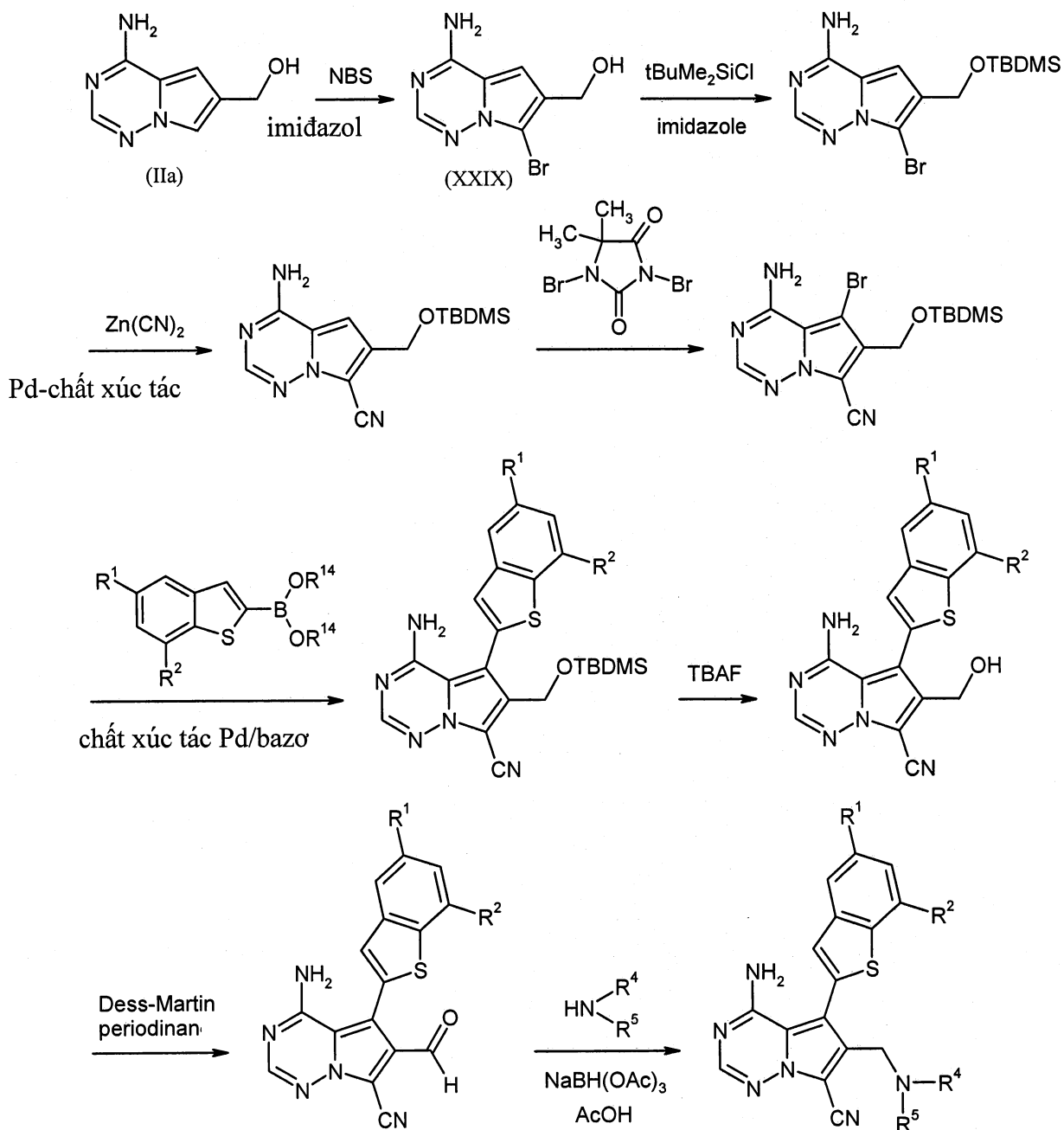


[để điều chế hợp chất ban đầu (XXIX), xem sơ đồ 14 dưới đây].

Sơ đồ 13



Sơ đồ 14



Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính dược lý có giá trị và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị các rối loạn ở người và động vật có vú khác.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế tiềm năng hoạt tính hoặc sự biểu hiện của tyrosin kinaza thụ thể, cụ thể là FGFR kinaza và đặc biệt nhất là FGFR-1 và FGFR-3 kinaza. Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị các rối loạn liên quan đến hoặc gây ra bởi hoạt tính của FGFR kinaza ở người bệnh cần điều trị, bao gồm bước cho

người bệnh dùng hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, các rối loạn liên quan đến hoạt tính của FGFR kinaza là các rối loạn tăng sinh, cụ thể là bệnh ung thư và bệnh khối u.

Theo sáng chế, thuật ngữ "sự điều trị" hoặc "việc điều trị" bao gồm việc ức chế, làm chậm, làm nhẹ, làm dịu, làm ngừng, làm giảm hoặc gây ra sự thoái triển của bệnh, rối loạn, tình trạng bệnh hoặc trạng thái bệnh, sự phát triển và/hoặc sự tiến triển của nó và/hoặc các triệu chứng của nó. Thuật ngữ "sự ngăn ngừa" hoặc "việc ngăn ngừa" bao gồm việc làm giảm nguy cơ mắc bệnh, nhiễm bệnh hoặc nếm trải bệnh, rối loạn, tình trạng bệnh hoặc trạng thái bệnh, sự phát triển và/hoặc sự tiến triển của nó và/hoặc các triệu chứng của nó. Thuật ngữ ngăn ngừa bao gồm sự phòng bệnh. Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn, bệnh, tình trạng bệnh hoặc trạng thái bệnh có thể là một phần hoặc hoàn toàn.

Thuật ngữ "rối loạn tăng sinh" bao gồm các rối loạn liên quan đến sự tăng sinh tế bào không mong muốn hoặc không kiểm soát được. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa, ức chế, phong bế, làm giảm, làm nhẹ, kiểm soát, v.v.. sự tăng sinh tế bào và/hoặc sự phân chia tế bào và/hoặc tạo ra sự gây chết tế bào theo chương trình. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị, bao gồm động vật có vú, kể cả người, dùng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng, chất đồng phân, dạng đa hình, chất chuyển hoá hydrat hoặc solvat của nó với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn.

Trong toàn bộ bản mô tả sáng chế, để đơn giản hóa, việc sử dụng cách diễn đạt số ít là được ưu tiên hơn so với cách diễn đạt số nhiều, nhưng nó thường có nghĩa bao gồm cả cách diễn đạt số nhiều nếu không có quy định khác. Ví dụ, cụm từ "phương pháp điều trị bệnh ở người bệnh, bao gồm bước cho người bệnh dùng hợp chất có công thức (I) với lượng hữu hiệu" có nghĩa là bao hàm cả việc điều trị đồng thời nhiều hơn một bệnh cũng như việc dùng nhiều hơn một hợp chất có công thức (I).

Các rối loạn tăng sinh tế bào có thể được điều trị và/hoặc được ngăn ngừa bằng các hợp chất theo sáng chế đặc biệt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bệnh

ung thư và khối u. Các bệnh này được hiểu như là các bệnh sau đây chẳng hạn, nhưng không chỉ giới hạn ở các bệnh này: bệnh ung thư biểu mô vú và khối u vú (các dạng ống dẫn và thùy con, cả ở tại chỗ), các khối u của đường hô hấp (bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô phế quản, u tuyến phế quản, u nguyên bào phổi), khối u não (ví dụ về thân não và dưới đồi, u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, u màng não thất và khối u ngoại bì thần kinh và hình quả thông), các khối u về các cơ quan tiêu hóa (thực quản, dạ dày, túi mật, ruột non, ruột già, trực tràng, hậu môn), các khối u gan (không kể các bệnh khác, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư biểu mô đường mật và bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và đường mật hỗn hợp), các khối u của vùng đầu và cổ (thanh quản, dưới hầu, vòm họng, hầu họng, môi và khoang miệng), các khối u da (bệnh ung thư biểu mô hình vảy, xacôm Kaposi, khối u ác tính, bệnh ung thư da tế bào Merkel và bệnh ung thư da không ác tính), các khối u về mô mềm (không kể các bệnh khác, xacôm mô mềm, xacôm xương, u mô bào xơ ác tính, ung thư hạch bạch huyết di căn và xacôm cơ vân), các khối u của mắt (không kể các bệnh khác, khối u ác tính trong mắt, khối u ác tính màng mạch nhỏ và u nguyên bào võng mạc), các khối u về tuyến nội tiết và ngoại tiết (ví dụ các tuyến giáp và cận giáp, tuyến tụy và tuyến nước bọt), các khối u của đường niệu (khối u bàng quang, dương vật, thận, bể thận và ống niệu), các khối u của cơ quan sinh sản (bệnh ung thư biểu mô màng trong tử cung, cổ tử cung, buồng trứng, âm đạo, âm hộ và tử cung ở nữ giới và bệnh ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và tinh hoàn ở nam giới), cũng như các di căn xa của nó. Các rối loạn này cũng bao gồm các bệnh máu tăng sinh ở dạng rắn và dưới dạng tế bào máu tuần hoàn như ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu và bệnh tăng sinh tủy, ví dụ dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào cấp tính, bệnh bạch huyết mạn tính, bệnh tủy xương mạn tính và bạch cầu tế bào tóc và bệnh ung thư bạch huyết liên quan đến AIDS, bệnh ung thư bạch huyết Hodgkin, bệnh ung thư bạch huyết không Hodgkin, bệnh ung thư bạch huyết tế bào T của da, bệnh ung thư bạch huyết Burkitt và bệnh ung thư bạch huyết ở hệ thần kinh trung ương.

Do profin hoạt tính và tính chọn lọc của chúng, các hợp chất theo sáng chế được cho là đặc biệt thích hợp để điều trị các bệnh ung thư và các bệnh khối u ngực (vú), phổi, dạ dày (thuộc dạ dày), bàng quang và buồng trứng. Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt thích hợp để ngăn ngừa hoặc ngăn chặn sự di căn khối u, nói chung.

Các rối loạn tăng sinh khác mà có thể được điều trị và/hoặc được ngăn ngừa bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh vẩy nến, bệnh sẹo lồi và sự tăng sản khác tác động đến da, các rối loạn bong rộp kết hợp với sự hình thành vết bong rộp dưới biểu bì bao gồm pemphigut bong nước, nhiều dạng ban đỏ và viêm da dạng herpes, các rối loạn xơ như chứng xơ hoá phổi, chứng xơ vữa động mạch, tái phát hẹp và bệnh xơ gan, các bệnh thận bao gồm các rối loạn tăng sinh tế bào màng cuộn mao mạch, bệnh cầu thận, bệnh viêm tiểu cầu thận, bệnh thận do đái tháo đường, xơ hoá thận ác tính và bệnh thận đa u nang, sự tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH), các rối loạn tăng sinh tế bào do hình thành mạch hoặc mạch máu và hội chứng vi mạch huyết khối.

Các hợp chất theo sáng chế cũng là hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh về mắt như, ví dụ, sự thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác (AMD), sự thoái hoá điểm vàng dạng khô, sự nghẽn tĩnh mạch võng mạc do thiếu máu cục bộ, chứng phù điểm vàng do đái tháo đường, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non và các bệnh võng mạc khác.

Các tình trạng bệnh khác mà có thể được điều trị và/hoặc được ngăn ngừa bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế bao gồm các bệnh phụ khoa như bệnh lạc nội mạc tử cung, u cơ và u nang buồng trứng, các rối loạn chuyển hoá đề cập đến sự tạo mỡ, sự chuyển hoá mật, sự chuyển hoá phosphat, sự chuyển hoá canxi và/hoặc sự khoáng hoá xương, các rối loạn xương như, ví dụ, sự còi cọc, thiếu phát triển sụn và hội chứng Pfeiffer, các bệnh về sụn như chứng viêm khớp xương mạn tính và viêm đa khớp, chứng viêm khớp dạng thấp, bệnh hói và sự thải loại mảnh ghép.

Bệnh được kể đến trên đây được đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với thuyết nguyên nhân so sánh được ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng các hợp chất và phương pháp của sáng chế.

Bản mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được kể đến trên đây.

Bản mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được kể đến trên đây.

Bản mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được kể đến trên đây.

Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được kể đến trên đây, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng dược chất đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung miễn việc kết hợp này không dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn và/hoặc không chấp nhận được. Việc điều trị kết hợp như vậy bao gồm việc dùng dược phẩm dạng liều đơn mà chứa hợp chất có công thức (I), như được xác định trên đây, và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, cũng như việc dùng hợp chất có công thức (I) và từng chất điều trị bổ sung trong dược phẩm dạng liều riêng biệt của nó. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) và chất điều trị có thể được sử dụng cho người bệnh cùng nhau trong dược phẩm dạng liều đơn dùng qua đường miệng (cố định) như viên nén hoặc viên nang hoặc mỗi chất có thể được sử dụng trong dược phẩm dạng liều riêng biệt.

Khi các dược phẩm dạng liều riêng biệt được sử dụng, hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung có thể được sử dụng hầu như cùng một lúc

(nghĩa là, theo cách đồng thời) hoặc ở các thời điểm được cách nhau (nghĩa là, theo trình tự).

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng tổ hợp cố định hoặc riêng biệt với các chất chống ung thư khác như các chất alkyl hoá, các chất chống chuyển hoá, các chất chống khối u thu được từ thực vật, các chất điều trị hoóc môn, các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế tubulin, các chất ức chế kinaza, các dược chất đích, các kháng thể, các tiếp hợp kháng thể-dược chất (ADC), các chất biến đổi đáp ứng miễn dịch, sinh học, các hợp chất chống hình thành mạch và các chất chống tăng sinh tế bào khác, độc tế bào và/hoặc độc tổ tế bào. Về vấn đề này, sau đây là danh sách không hạn chế về các ví dụ của chất thứ hai mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế:

Abarelix, abirateron, aclarubicin, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, alpharadin, altretamin, aminoglutethimit, amonafit, amrubicin, amsacrin, anastrozol, andromustin, arglabin, asparaginaza, axitinib, 5-azacitidin, basiliximab, belotecan, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomycin, bortezomib, bosutinib, brivanib alaninat, buserelin, busulfan, cabazitaxel, CAL-101, canxi folinat, canxi levofolinat, camptothecin, capecitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, cediranib, celmoleukin, cetuximab, chlorambucil, chlormadinon, chlormethin, cidofovir, cisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, combretastatin, crisantaspaza, crizotinib, xyclophosphamit, cyproteron, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, darbepoetin alfa, darinaparsin, dasatinib, daunorubicin, decitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidium clorua, docetaxel, dovitinib, doxifluridin, doxorubicin, dutasterit, eculizumab, edrecolomab, eflornithin, elliptin axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabin, epimbicin, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, epothilon, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposit, everolimus, exatecan, exemestan, exisulind, fadrozol, fenretinit, filgrastim, finasterit, flavopiridol, fludarabin, 5-flouracil, fluoxymesteron, flutamit, foretinib, formestan, fotemustin, fulvestrant, ganirelix, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, gimatecan, gimeracil, glufosfamit, glutoxim, goserelin, histrelin,

hydroxyure, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, intedanib, interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma, interleukin-2, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotit, lapatinib, lasofoxifen, lenalidomit, lenograstim, lentinan, lenvatinib, lestaurtinib, letrozol, leuprorelin, levamisol, linifanib, linsitinib, lisurit, lobaplatin, lomustin, lonidamin, lurtotecan, mafosfamid, mapatumumab, masitinib, masoprocól, medroxyprogesteron, megestrol, melarsoprol, melphalan, mepitiostan, mercaptopurin, methotrexat, metyl aminolevulinat, metyltestosteron, mifamurtit, mifepriston, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomycin, mitotan, mitoxantron, molgramostim, motesanib, nandrolon, nedaplatin, nelarabin, neratinib, nilotinib, nilutamid, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, nolatrexed, ofatumumab, oprelvekin, oxaliplatin, paclitaxel, palifermin, axit pamidronic, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, peg-epoetin beta, pegfilgastrim, peg-interferon alpha-2b, pelitrexol, pemetrexed, pentumomab, pentostatin, peplomycin, perfosfamid, perifosin, pertuzumab, picibanil, pirambicin, pirarubicin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, ponatinib, porfimer natri, pralatrexed, prednimustin, procarbazin, procodazol, PX-866, quinagolit, raloxifen, raltitrexed, ranibizumab, ranimustin, razoxan, regorafenib, axit risedronic, rituximab, romidepsin, romiplostim, rubitecan, saracatinib, sargramostim, satraplatin, selumetinib, sipuleucel-T, sirolimus, sizofiran, sobuzoxan, sorafenib, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tandutinib, tasonermin, teceleukin, tegafur, telatinib, temoporfin, temozolomit, temsirolimus, teniposit, testolacton, testosteron, tetrofosmin, thalidomit, thiotepa, thymalfasin, tioguanin, tipifarnib, tivozanib, toceranib, tocilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, triapin, trilostan, trimetrexat, triptorelin, trofosfamid, ubenimex, valrubicin, vandetanib, vapreotit, varlitinib, vatalanib, vemurafenib, vidarabin, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, volociximab, vorinostat, zinostatin, axit zoledronic và zorubicin.

Thông thường, các mục đích sau đây có thể được theo đuổi bằng tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế với các chất chống bệnh ung thư khác:

- hoạt tính được cải thiện trong việc làm chậm sự sinh trưởng của khối u, trong việc làm giảm kích cỡ của khối u hoặc thậm chí trong việc loại trừ hoàn toàn khối u được so sánh với việc điều trị bằng hoạt chất đơn lẻ;
- có thể sử dụng hoá học trị liệu với liều thấp hơn so với trong liệu pháp điều trị đơn;
- có thể có liệu pháp điều trị dung nạp hơn với ít tác dụng phụ so với việc dùng riêng rẽ;
- có thể điều trị phổ rộng hơn của bệnh ung thư và các bệnh khối u;
- việc đạt được tốc độ đáp ứng cao hơn với liệu pháp điều trị;
- thời gian sống lâu hơn của người bệnh so với liệu pháp điều trị đơn lẻ.

Do đó, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được kể đến trên đây.

Trong điều trị bệnh ung thư, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp điều trị phóng xạ và/hoặc sự can thiệp phẫu thuật.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng, dưới dạng nguyên chất hoặc dưới dạng chế phẩm, trong việc nghiên cứu và chẩn đoán hoặc dưới dạng các chuẩn tham chiếu phân tích và tương tự, mà đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng làm dược phẩm, cho con người và các động vật có vú khác, chúng có thể được sử dụng dưới dạng nguyên thể hoặc dưới dạng dược phẩm chứa, ví dụ, từ 0,1% đến 99,5% (tốt hơn nữa là, từ 0,5% đến 90%) hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, được dùng. Các dược phẩm này là hữu hiệu để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được kể đến trên đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng toàn thân và/hoặc theo cách cục bộ. Đối với mục đích này, chúng có thể được sử dụng theo cách thích hợp như, ví dụ,

bằng cách dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá, phổi, mũi, lưỡi, dưới lưỡi, khoang miệng, trực tràng, da, qua da, màng kết, tai hoặc cục bộ hoặc dưới dạng mô ghép hoặc stent.

Đối với các đường dùng này, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở các dạng áp dụng thích hợp.

Thích hợp đối với việc dùng qua đường miệng là các dạng áp dụng mà có chức năng theo kỹ thuật đã biết và phân phối các hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được biến đổi và mà chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể, vô định hình và/hoặc được hoà tan, như, ví dụ, viên nén (viên nén không được bao ngoài hoặc được bao ngoài, ví dụ có các lớp bao dùng trong ruột hoặc các lớp bao mà không hoà tan hoặc hoà tan với việc trì hoãn và kiểm soát sự giải phóng của hợp chất theo sáng chế), viên nén mà gây phân rã một cách nhanh chóng trong miệng hoặc màng/màng mỏng, màng/sản phẩm thăng hoa, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén được bao đường, hạt, viên, bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Việc áp dụng ngoài đường tiêu hoá có thể được thực hiện với việc ngăn ngừa bước hấp thụ (trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong xương sống hoặc trong thất lưng) hoặc với việc bao gồm sự hấp thụ (trong cơ, dưới da, trong da hoặc trong bụng). Các dạng áp dụng ngoài đường tiêu hoá hữu ích bao gồm các dược phẩm để tiêm và truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, khô lạnh và bột vô trùng.

Các dạng thích hợp đối với các đường dùng khác bao gồm, ví dụ, dạng dược phẩm để xông (ví dụ dụng cụ xông bột, dụng cụ khí dung), giọt nhỏ mũi, dung dịch hoặc phun, viên nén hoặc viên nang được dùng qua lưỡi, dưới lưỡi hoặc khoang miệng (ví dụ viên thuốc dẹt và tròn, viên thuốc hình thoi), viên thuốc đạn, dược phẩm dùng cho tai và mắt (ví dụ nhỏ giọt, thuốc mỡ), viên nang đặt âm đạo, huyền phù trong nước (thuốc xức ngoài da, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa lipid, thuốc mỡ, kem, sữa, bột nhão, bột, bột tạo bụi, các hệ điều trị qua da (ví dụ miếng đắp), mô ghép và stent.

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây được đề xuất ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng. Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây được đề xuất ở dạng thích hợp để dùng trong tĩnh mạch.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hoá thành các dạng phẩm đã được kể đến theo phương thức đã được biết đến bằng cách trộn với tá dược trợ, không độc, dược dụng. Các tá dược này bao gồm, không kể các chất khác, chất mang (ví dụ xenluloza dạng vi tinh thể, lactoza, manitol), các dung môi (ví dụ polyetylen glycol dạng lỏng), các chất nhũ tương (ví dụ natri dodecyl sulfat), chất hoạt động bề mặt (ví dụ polyoxysorbitan oleat), các chất gây phân tán (ví dụ polyvinylpyrrolidon), các polyme tự nhiên và tổng hợp (ví dụ albumin), các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hoá như, ví dụ, axit ascorbic), các chất tạo màu (ví dụ các sắc tố vô cơ như, ví dụ, sắt oxit), và các chất che vị và/hoặc mùi.

Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế là liều tối đa mà người bệnh có thể dung nạp và không xuất hiện các tác dụng phụ trầm trọng. Theo cách minh họa, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hoá ở liều nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 1mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 0,5mg/kg thể trọng. Đối với việc dùng qua đường miệng, khoảng liều lấy làm ví dụ là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng. Các khoảng liều của các hợp chất trung gian đến giá trị được kể đến trên đây cũng được dự định là một phần của sáng chế.

Tuy nhiên, các mức liều thực và khoảng thời gian dùng của hoạt chất trong các dược phẩm của sáng chế có thể thay đổi sao cho thu được lượng của hoạt chất mà là hữu hiệu để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn đối với người bệnh cụ thể, dược phẩm và đường dùng, mà là không độc đối với người bệnh. Do đó, nếu cần thiết, khi thích hợp có thể thay đổi liều lượng nằm ngoài phạm vi đã nêu, cụ thể là tùy thuộc vào tuổi tác, giới tính, thể trọng, khẩu phần ăn và trạng thái sức khoẻ tổng thể của người

bệnh, mức sinh khả dụng và các đặc điểm dược động học của hợp chất cụ thể và phương thức và đường dùng của nó, thời gian hoặc khoảng thời gian mà trong đó việc dùng thuốc được thực hiện, chế độ liều được chọn, sự đáp ứng của người bệnh riêng rẽ với hoạt chất, bệnh cụ thể được bao gồm, mức độ hoặc sự liên quan hoặc mức trầm trọng của bệnh, kiểu điều trị đồng quy (nghĩa là, sự tương tác của hợp chất theo sáng chế với các phương pháp cùng điều trị khác), và các trường hợp có liên quan khác.

Do đó, có thể là thỏa mãn trong một số trường hợp chỉ cho dùng liều ít hơn lượng tối thiểu được kể đến trên đây, trong khi trong các trường hợp khác, giới hạn trên đã nêu có thể được vượt quá. Việc điều trị có thể được khơi mào với các liều nhỏ hơn, mà là ít hơn liều tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều có thể được gia tăng bởi sự gia tăng nhỏ cho đến khi đạt được tác dụng tối ưu trong các trường hợp. Để tiện lợi, tổng liều hàng ngày có thể được chia nhỏ và được dùng theo các phân riêng rẽ kéo dài trong cả ngày.

Các phương án lấy làm ví dụ sau đây minh họa sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn trong các ví dụ này.

Tỷ lệ phần trăm trong các thử nghiệm và ví dụ sau đây là, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, theo trọng lượng; các phần là theo trọng lượng. Các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và nồng độ được báo cáo đối với mỗi dung dịch dạng lỏng/chất lỏng là được dựa trên thể tích.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A. Ví dụ

Các chữ viết tắt và từ viết tắt:

Ac	acetyl
Ac ₂ O	acetic anhydrit
AcOH	axit axetic
aq.	dạng nước (dung dịch)
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl

br.	rộng (tín hiệu $^1\text{H-NMR}$)
Bu	butyl
cat.	xúc tác
conc.	được cô đặc
d	vạch đôi (tín hiệu $^1\text{H-NMR}$)
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin
DCI	ion hoá hoá học trực tiếp (MS)
DCM	điclorometan
Dess-Martin periodinan	1,1,1-triaxetoxo-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
EI	ion hoá va chạm điện tử (MS)
eq.	(các) đương lượng
ESI	ion hoá bằng phun điện tử (MS)
Et	etyl
EtOAc	etyl axetat
GC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký khí
h	(các) giờ
Hal	halogen
$^1\text{H-NMR}$	quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
iPr	isopropyl
LC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký lỏng
Me	metyl
MeOH	metanol
min	(các) phút
MS	phổ khối
m/z	tỷ lệ khối lượng trên điện tích (MS)
NBS	<i>N</i> -bromosuxinimit

<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
NCS	<i>N</i> -closuxinimit
theo th.	theo lý thuyết (hiệu suất hoá học)
Pd/C	paladi trên cacbon
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II)
Pd(dba) ₂	bis(đibenzylidenaxeton)paladi
Ph	phenyl
PPA	axit polyphosphoric
q	vạch bốn (tín hiệu ¹ H-NMR)
quant.	định lượng (hiệu suất)
rac	raxemic
R _f	Yếu tố duy trì TLC
RP	pha đảo (HPLC)
rt	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian duy trì (HPLC)
s	vạch đơn (tín hiệu ¹ H-NMR)
sat.	bão hoà (dung dịch)
t	vạch ba (tín hiệu ¹ H-NMR)
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylamoni florua
TBDMS	<i>tert</i> -butylđimetylsilyl
TBTU	<i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yloxy)(đimetylaminometylen)]- <i>N</i> -metylmetanamin tetrafloborat
tBu	<i>tert</i> -butyl
<i>tert</i>	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng

Các phương pháp LC-MS và GC-MS:

Phương pháp 1 (LC-MS):

Thiết bị: Micromass Quattro Premier với Waters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ , 50mm x 1mm; rửa giải A: 1L nước + 0,5mL 50% axit formic trong nước, rửa giải B: 1L axetonitril + 0,5ml 50% axit formic trong nước; gradient: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 0,1 phút 90% A $\rightarrow$ 1,5 phút 10% A $\rightarrow$ 2,2 phút 10% A; nhiệt độ: 50°C; tốc độ dòng chảy: 0,33mL/phút; phát hiện nhờ tia cực tím: 210nm.

Phương pháp 2 (LC-MS):

Thiết bị: Waters Acquity SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50mm x 1mm; rửa giải A: 1 L nước + 0,25mL 99% axit formic, rửa giải B: 1 L axetonitril + 0,25mL 99% axit formic; gradient: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng chảy: 0,40mL/phút; phát hiện nhờ tia cực tím: từ 210 đến 400nm.

Phương pháp 3 (LC-MS):

Thiết bị: Micromass Quattro Micro với HPLC Agilent 1100 Series; cột: YMC-Triart C18 3 μ , 50mm x 3mm; rửa giải A: 1 L nước + 0,01mol amoni cacbonat, rửa giải B: 1 L axetonitril; gradient: 0,0 phút 100% A $\rightarrow$ 2,75 phút 5% A $\rightarrow$ 4,5 phút 5% A; lò: 40°C; tốc độ dòng chảy: 1,25mL/phút; phát hiện nhờ tia cực tím: 210nm.

Phương pháp 4 (LC-MS):

Thiết bị: Waters Acquity SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 30mm x 2mm; rửa giải A: 1 L nước + 0,25mL 99% axit formic, rửa giải B: 1L axetonitril + 0,25mL 99% axit formic; gradient: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; tốc độ dòng chảy: 0,60mL/phút; phát hiện nhờ tia cực tím: từ 208 đến 400nm.

Phương pháp 5 (LC-MS):

Thiết bị: Micromass Quattro Premier với Waters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ m, 50mm x 1mm; rửa giải A: 1 L nước + 0,5mL 50% axit formic trong nước, rửa giải B: 1 L axetonitril + 0,5ml 50% axit formic trong nước; gradient: 0,0 phút 97% A $\rightarrow$ 0,5 phút 97% A $\rightarrow$ 3,2 phút 5% A $\rightarrow$ 4,0 phút 5% A; nhiệt độ: 50°C; tốc độ dòng chảy: 0,3mL/phút; phát hiện nhờ tia cực tím: 210nm.

Phương pháp 6 (GC-MS):

Thiết bị: Micromass GCT, GC6890; cột: Restek RTX-35, 15m x 200 μ m x 0,33 μ m; dòng chảy heli không đổi: 0,88mL/phút; lò: 70°C; lõi vào: 250°C; gradient: 70°C, 30°C/phút $\rightarrow$ 310°C (duy trì trong 3 phút).

Phương pháp 7 (LC-MS):

Thiết bị MS: Waters Micromass QM; Instrument HPLC: dây Agilent 1100; cột: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0mm x 50mm, 3,5 μ m; rửa giải A: 1 L nước + 0,01mol amoni cacbonat, rửa giải B: 1 L axetonitril; gradient: 0,0 phút 98% A $\rightarrow$ 0,2 phút 98% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,5 phút 5% A; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng chảy: 1,75mL/phút; phát hiện nhờ tia cực tím: 210nm.

Phương pháp 8 (LC-MS):

Thiết bị MS: Waters Micromass ZQ; Instrument HPLC: dây Agilent 1100; cột: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0mm x 50mm, 3,5 μ m; rửa giải A: 1L nước + 0,01mol amoni cacbonat, rửa giải B: 1 L axetonitril; gradient: 0,0 phút 98% A $\rightarrow$ 0,2 phút 98% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,5 phút 5% A; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng chảy: 1,75mL/phút; phát hiện nhờ tia cực tím: 210nm.

Các phương pháp tinh chế chung (xem bảng I và II dưới đây):

Phương pháp P1:

RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient axetonitril/0,2% dung dịch nước axit trifloaxetic).

Phương pháp P2:

RP-HPLC điều chế (XBridge C18, gradient axetonitril/nước + 0,1% dung dịch nước amoniac).

Phương pháp P3:

RP-HPLC điều chế (Sunfire C18, gradient axetonitril/nước).

Phương pháp P4:

RP-HPLC điều chế (XBridge C18, gradient axetonitril/nước + 0,05% dung dịch nước amoniac).

Phương pháp P5:

Sản phẩm thu được từ việc tinh chế RP-HPLC trên đây được hoà tan trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Cột được rửa giải bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi.

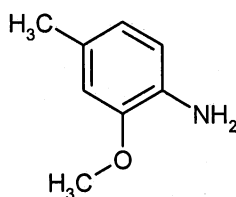
Phương pháp P6:

Dung dịch chứa sản phẩm trong etyl axetat được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà sau đó rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi.

Các nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian:

Hợp chất trung gian 1A

2-Metoxi-4-metylanilin



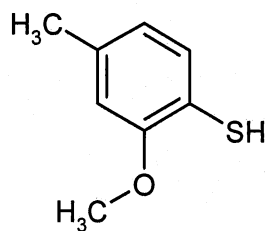
Khuấy hỗn hợp gồm 5-metyl-2-nitroanisol (265g, 1,58mol) và 10% Pd/C (39,75g) trong THF (1,32L) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 1atm hydro. Lọc qua đất tảo cát và làm bay hơi thu được 216,1g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 2,39$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 138$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6,45-6,63$ (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 2A

2-Metoxi-4-metylbenzenthioi



Phương pháp 1:

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (7g, 101,4mmol) trong nước (25ml) vào dung dịch được làm lạnh (từ 0° đến 5°C) chứa hợp chất trung gian 1A (13,7g, 100mmol) trong axit clohydric đậm đặc (30ml) và nước (85ml). Sau khi khuấy ở 0°C trong 10 phút, natri axetat (15g, 182,8mmol) được thêm vào. Thêm nhỏ giọt hỗn hợp thu được vào dung dịch nóng (từ 70° đến 80°C) chứa kali *O*-etyl dithiocacbonat (30g, 187,1mmol) trong nước (140ml), khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 80°C trong 1 giờ và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp hai lần bằng etyl axetat, và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô qua natri sulfat và làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong 1,3M dung dịch chứa kali hydroxit trong etanol (300ml). Thêm glucoza (8g) vào và đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 3 giờ. Sau đó, làm bay hơi dung môi etanol, và phần cặn được pha loãng bằng nước và axit hoá bằng dung dịch nước axit sulfuric 6N. Thêm từ từ bột kẽm (15g) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 50°C trong 30 phút. Sau đó, để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng điclometan và lọc. Phần dịch lọc được chiết hai lần bằng điclometan, và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô qua natri sulfat và làm bay hơi thu được 14,3g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp 2:

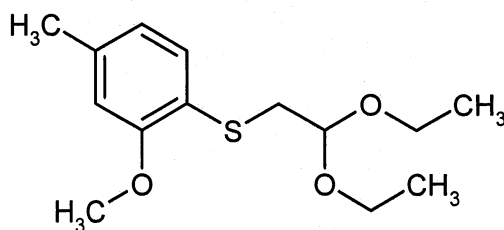
Thêm dung dịch ẩm chứa 355ml (6,67mol) axit sulfuric đậm đặc trong 1,1L nước vào 2,9L THF. Ở 50°C, thêm 293g (1,33mol) 2-metoxi-4-metylbenzensulfonyl clorua vào trong điều kiện có khuấy. Sau đó, thêm cẩn thận 521g (7,97mol) bột kẽm vào theo các phần (tạo bột) và phản ứng tỏa nhiệt không đáng kể được làm mát trong bể nước để duy trì nhiệt độ từ 50° đến 55°C. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở 55°C trong 3 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bởi TLC (silicagel, petrole/etyl axetat 95:5). Rót hỗn hợp phản ứng vào 13,6L nước, thêm 6,8L điclorometan vào và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Sau khi gạn tách kẽm còn lại và tách pha, pha nước được chiết một lần nữa bằng 6,8L điclorometan. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng 10% nước muối, làm khô và làm bay hơi ở 40°C dưới áp suất giảm thu được 237g sản phẩm thô. Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Mẫu phân tích thu được bằng cách sắc ký trên silicagel với petrole/etyl axetat (97:3) làm chất rửa giải.

LC-MS (phương pháp 1): $R_t = 1,21$ phút; MS (ESIâm): $m/z = 153$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,17$ (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,63 (br, s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 3A

1-[(2,2-Dietoxyetyl)sulfanyl]-2-metoxi-4-metylbenzen



Tạo huyền phù 237g nguyên liệu thô từ hợp chất trung gian 2A, 287g (1,46mol) bromoaxetaldehyt-dietylaxetal và 862g (2,65mol) xeri cacbonat trong 2L DMF. Nhiệt độ phản ứng đầu tiên được gia tăng đến 40°C, sau đó, tiếp tục khuấy qua đêm ở nhiệt

độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa 10L nước và 2,7L etyl axetat. Pha nước được chiết bằng một phần 2,7L etyl axetat khác. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng 10% nước muối, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế phân cận dạng dầu thu được bằng sắc ký silicagel với petroleto/etyl axetat (95:5) làm chất rửa giải.

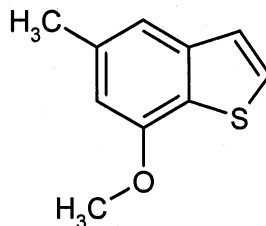
Hiệu suất: 236g dầu (66% theo lý thuyết)

GC-MS (phương pháp 6): $R_t = 6,03$ phút; MS (EIdương): $m/z = 270$ (M)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,16$ (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,39-3,51 (m, 2H), 2,96 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,09 (t, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 4A

7-Metoxy-5-metyl-1-benzothiophen



Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 5,2g (19,2mmol) hợp chất trung gian 3A vào hỗn hợp đang đun hồi lưu bao gồm 13g axit polyphosphoric và 150ml clobenzen và tiếp tục đun hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội, gạn lớp hữu cơ và phân cận và bình thốt cổ được rửa hai lần bằng DCM. Các pha hữu cơ gom lại được làm bay hơi ở áp suất giảm. Sắc ký phân cận (3,76g) trên silicagel với isohexan/từ 0 đến 10% etyl axetat làm chất rửa giải.

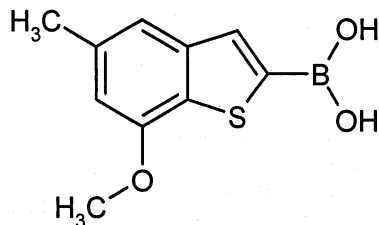
Hiệu suất: 1,69g dầu (49% theo lý thuyết)

GC-MS (phương pháp 6): $R_t = 5,20$ phút; MS (EIdương): $m/z = 178$ (M)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,68$ (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,43 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 5A

Axit (7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)boronic



Trong môi trường khí argon, hoà tan 26,7g (150mmol) hợp chất trung gian 4A trong 270ml THF và được làm lạnh đến -70°C . Ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến -65°C , thêm nhỏ giọt 66ml (165mmol) 2,5N dung dịch chứa *n*-butyllithi trong hexan vào trong 20 phút, dẫn đến sự hình thành chất kết tủa màu trắng. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở -70°C , thêm 41,5ml (180mmol) triisopropyl borat vào ở nhiệt độ này trong 10 phút (tạo ra huyền phù đặc). Tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở -70°C , trước khi hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, thêm 400ml dung dịch nước amoni clorua bão hoà vào, tách các lớp và chiết lớp nước một lần nữa bằng THF. Các pha hữu cơ gom lại được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Thêm 200ml nước và 86ml dung dịch nước natri hydroxit 2N vào phần cặn. Rửa dung dịch hai lần bằng DCM, tiếp theo axit hoá bằng 35ml axit sulfuric 3M và khuấy mạnh huyền phù thu được trong 1 giờ. Lọc chất kết tủa bằng cách hút và làm khô trên đèn ở 45°C trong chân không.

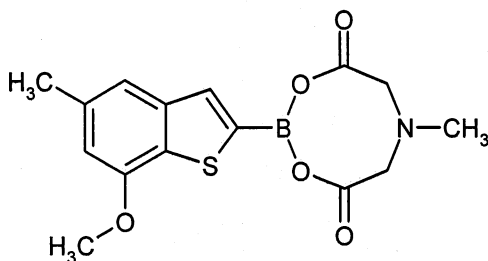
Hiệu suất: 28,25g chất rắn không màu (độ tinh khiết 94% bằng LC-MS, 80% theo lý thuyết)

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,87$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 223$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,17$ (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,63 (br, s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 6A

2-(7-Metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-metyl-1,3,6,2-dioxazaborocan-4,8-dion



Hoà tan 6,3g (28,4mmol) hợp chất trung gian 5A và 4,2g (28,4mmol) axit 2,2'-(metylimino)điaxetic trong hỗn hợp gồm 45ml DMSO và 400ml toluen và đun hồi lưu trong 16 giờ bằng cách sử dụng bể Dean-Stark. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào etyl axetat và rửa ba lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ qua magie sulfat và làm bay hơi đến thể tích khoảng 200ml. Lọc chất rắn màu trắng được kết tủa, rửa bằng etyl axetat và làm khô trong chân không để thu được đợt thứ nhất (5,52g) hợp chất nêu ở đề mục này. Đợt thứ hai (3,32g) thu được sau khi làm bay hơi dịch nước cái và sắc ký nhanh qua lớp silicagel bằng cách sử dụng xyclohexan/từ 0 đến 100% etyl axetat làm chất rửa giải.

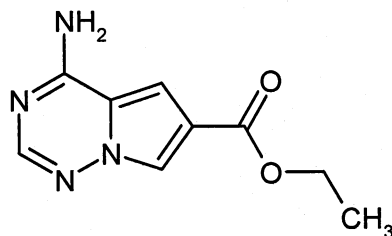
Hiệu suất: 8,84g (độ tinh khiết tổng thể 92,5% theo LC-MS, 87% theo lý thuyết)

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,93$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 334$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,42$ (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 7A

Etyl 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxylat



Khuấy dung dịch chứa 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitril (3,9g, 24,5mmol; chế phẩm được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO

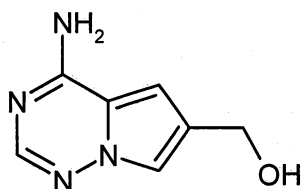
2007/064883) trong ethanol (124,8ml) bằng axit sulfuric đậm đặc (62,4ml) ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào 800g nước đá và điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7 bằng dung dịch nước natri hydroxit đậm đặc. Thêm etyl axetat (500ml) và điclorometan (500ml) vào huyền phù và lọc hỗn hợp thu được qua đất tảo cát. Tách lớp hữu cơ từ lớp nước. Hoà tan chất rắn trong nước nóng (1L) và chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại qua natri sulfat và làm bay hơi. Nghiền phần cặn bằng hỗn hợp isopropanol/dietylete và lọc chất rắn thu được 2,5g (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,59$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 206$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,11$ -7,97 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (br, s, 1H), 4,27 (q, 2H), 1,30 (t, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 8A

(4-Aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)metanol



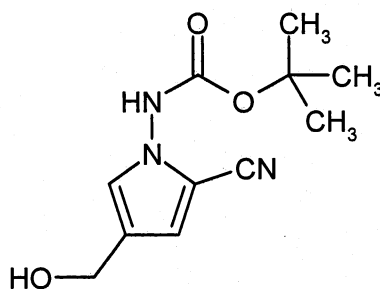
Dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa hợp chất trung gian 7A (3,0g, 14,5mmol) trong THF (30ml) được xử lý bằng dung dịch lithi trietylbohđrua 1M trong THF (58ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C, dập tắt phản ứng bằng metanol, làm ấm một cách từ từ đến nhiệt độ trong phòng và hấp thụ vào đất tảo cát. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/metanol 20:1 → 4:1 gradient) thu được 2,21g (92,5% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 1,46$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 164$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,75 (s, 1H), 7,64 (br, s, 2H), 7,50 (br, d, 1H), 6,79 (br, d, 1H), 5,01 (t, 1H), 4,50 (d, 2H) ppm.

Hợp chất trung gian 9A

tert-Butyl [2-xyano-4-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]carbamát



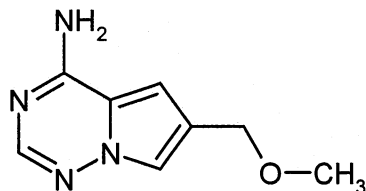
Trong môi trường khí argon, thêm dung dịch 1M chứa metylmagie bromua trong THF (13,3ml) trong 15 phút vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4-bromo-2-xyano-1*H*-pyrrol-1-yl)carbamát (3,7g, 12,09mmol; chế phẩm được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/064883, hợp chất trung gian AAE, bước 3) trong THF (37ml) được làm lạnh đến -60°C . Sau 30 phút, thêm dung dịch 1,6M chứa *n*-butyllithi trong hexan (15,1ml, 24,2mmol) trong 10 phút vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến -40°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm paraformaldehyt (1,09g, 36,3mmol) vào hỗn hợp phản ứng và làm ấm một cách từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau khi dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hoà, chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 2:1 $\rightarrow$ 1:1) thu được 2,04g (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESI dương): m/z = 238 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,79 (br, s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,28 (d, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 10A

6-(Metoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Phương pháp 1:

Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 8A (1,3g, 7,9mmol) trong THF (25ml) bằng thionyl clorua (1,15ml, 15,8mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong metanol (25 ml) và xử lý bằng natri axetat (1,3g, 15,8mmol). Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở 65°C và sau đó lại làm bay hơi lần nữa. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 100:2) thu được 787mg (55% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phương pháp 2:

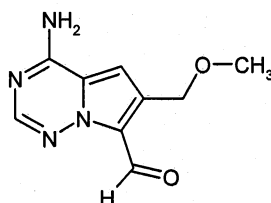
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 9A (6,14g, 25,88mmol) trong dung dịch 4M chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau khi pha loãng bằng metanol (73ml), tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, thêm kali phosphat (54,9g, 258,65mmol) và formamidin axetat (13,46g, 129,32mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 65°C trong 17 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng, thêm dung dịch nước natri clorua bão hoà vào, và chiết hỗn hợp bằng điclometan, tiếp theo chiết bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 40:1 → 20:1) thu được 2,36g (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 1,72$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 179$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,77$ (s, 1H), 7,69 (br, s, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,25 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 11A

4-Amino-6-(metoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehyt



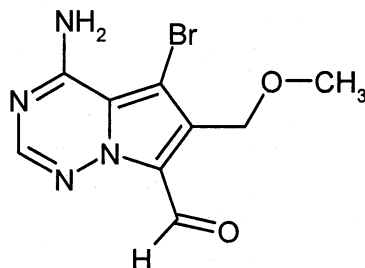
Thêm phosphoryl clorua (13,7ml, 147,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 10A (5,24g, 29,43mmol) trong DMF (80ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 8 giờ, sau đó dập tắt phản ứng một cách cẩn thận bằng nước và làm trung hoà bằng dung dịch nước natri hydroxit 4M. Chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Dung dịch chứa phần cặn trong metanol (50ml) được xử lý bằng natri axetat (2,41g, 29,43mmol) và đun hồi lưu qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi, thu được 2,66g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,50$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 207$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,35$ (s, 1H), 8,20 (br, s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,39 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 12A

4-Amino-5-bromo-6-(metoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehyt



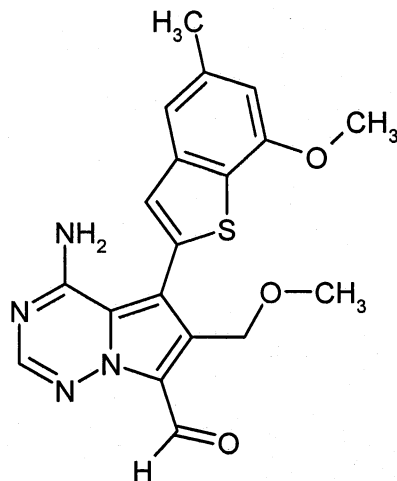
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 11A (thô, 2,66g) trong DMF (30ml), làm lạnh đến -30°C , được xử lý bằng dung dịch chứa *N*-bromosuccinimide (NBS; 2,52g, 14,19mmol) trong DMF (14ml). Làm ấm một cách từ từ hỗn hợp thu được đến 0°C . Sau 1 giờ, làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 15 phút nữa và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước natri thiosulfat 1M. Lọc bỏ chất kết tủa và rửa bằng etyl axetat, thu được 1,1g (100% tinh khiết, 30% theo lý thuyết) là lượng thứ nhất của hợp chất nêu ở đề mục này. Phần dịch lọc còn lại được chiết bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfate và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 1:1 $\rightarrow$ 1:3) thu được 1,39g (70% tinh khiết, 26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,67$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 283/285$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,36$ (s, 1H), 8,63 (br, s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,23 (br, s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,26 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 13A

4-Amino-6-(methoxymethyl)-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-7-carbaldehyt



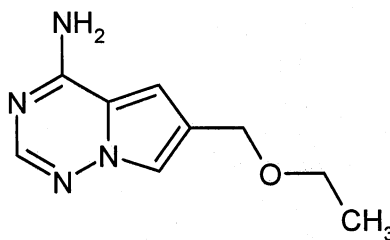
Trong môi trường khí argon, thêm dung dịch nước kali phosphat 0,5M đã được loại khí (9,9ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 12A (710mg, 2,49mmol), hợp chất trung gian 5A (921mg, 3,73mmol) và (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; 196mg, 249 μ mol; xem ấn phẩm: S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) trong THF đã được loại khí (28,4ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/ethyl actetat 5:1 $\rightarrow$ 1:1) thu được 550mg (51% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,06 phút; MS (ESI dương): m/z = 383 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,50 (s, 1H), 8,43 (br, s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (br, s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 14A

6-(Etoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Phương pháp 1:

Thêm 1,78ml (24,4mmol) thionyl clorua vào huyền phù chứa 2g (12,2mmol) hợp chất trung gian 8A trong 40ml THF ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giây. Khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ, sau đó làm bay hơi đến khô, và hoà tan phần cặn trong 40ml etanol. Thêm 2g (24,4mmol) natri axetat vào và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 1 giờ 45 phút. Lại làm bay hơi hỗn hợp phản ứng lần nữa và thêm dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà vào. Chiết hỗn hợp năm lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi đến khô, thu được 2,02g sản phẩm thô và sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng điclometan/metanol (từ 0 đến 2%) làm chất rửa giải.

Hiệu suất: 1,37g (58% theo lý thuyết).

Phương pháp 2:

Bước 1: Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 9A (2,3g, 9,69mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) bằng dung dịch 4M chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (24ml, 96,9mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 130 phút. Sau đó, lọc huyền phù, và rửa chất kết tủa bằng 1,4-dioxan (5ml) và làm khô trong chân không thu được 1,01g (54% theo lý thuyết) hợp chất trung gian 1-amino-4-(clometyl)-1*H*-pyrol-2-carbonitril hydroclorua.

Bước 2: hoà tan 1-amino-4-(clometyl)-1*H*-pyrol-2-carbonitril hydroclorua vừa được điều chế ở bước 1 (0,3g, 1,82mmol) trong etanol (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Xử lý dung dịch trong suốt bằng formamidin axetat (813mg, 7,81mmol) và kali phosphat (1,66g, 7,81mmol) và khuấy trước tiên ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó ở 80°C trong 10,5 giờ. Thêm tiếp formamidin axetat (488mg, 4,69mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 18 giờ nữa ở 80°C. Sau đó, làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và thêm nước và etyl axetat vào. Tách pha hữu cơ, và chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Hoà tan phần cặn

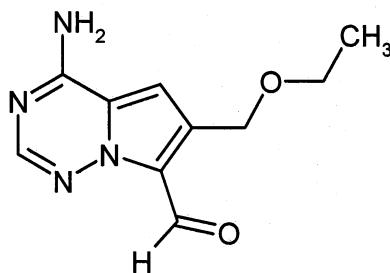
trong hỗn hợp gồm metanol và điclometan, hấp phụ vào đất tảo diatomit, sấy khô trong chân không và cuối cùng tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (gradient từ 0 đến 10% metanol/điclometan) thu được 260mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 2,02$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 193$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,77$ (s, 1H), 7,59-7,74 (br, s, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,46 (q, 2H), 1,13 (t, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 15A

4-Amino-6-(etoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehyt



Thêm nhỏ giọt 5,1ml (54,6mmol) phosphoryl clorua vào dung dịch chứa 2,1g (10,9mmol) hợp chất trung gian 14A trong 40ml DMF khô ở 0°C trong môi trường khí argon. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 10 giờ. Sau đó, thêm nước một cách cẩn thận vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường cho đến khi tất cả các hợp chất trung gian của phản ứng được phân huỷ (HPLC kiểm chứng). Làm trung hoà dung dịch axit bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi ở áp suất giảm.

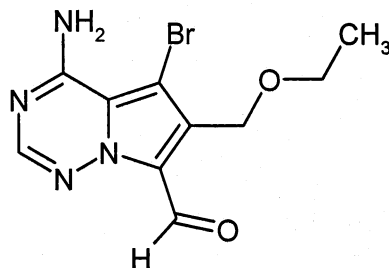
Hiệu suất: 1,94g (độ tinh khiết 90%, 81% theo lý thuyết)

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,49$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,35$ (s, 1H), 8,14-8,26 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,58 (q, 2H), 1,20 (t, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 16A

4-Amino-5-bromo-6-(etoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehyt



Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 65g (0,37mol) NBS trong 200ml DMF vào dung dịch chứa 73g (0,33mol) hợp chất trung gian 15A trong 1,9L DMF ở -15°C . Để ấm hỗn hợp đến 0°C và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước natri thiosulfat 2% trong điều kiện có khuấy và lọc bỏ chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô trên phospho pentoxit trong chân không.

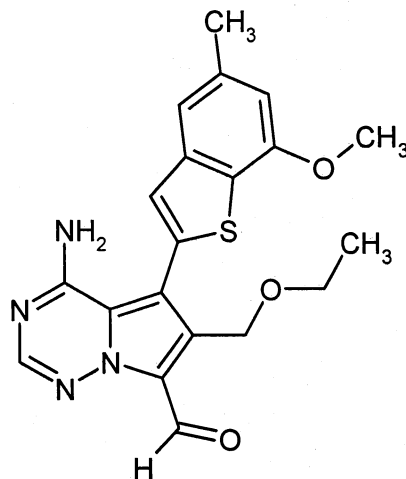
Hiệu suất: 85,6g (86% theo lý thuyết)

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,76$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 299/301$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,36$ (s, 1H), 8,62 (br, s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,22 (br, s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,49 (q, 2H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 17A

4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehyt



Trong môi trường khí argon, 714mg (độ tinh khiết 85%, 2,03mmol) hợp chất trung gian 16A, 946mg (2,84mmol) hợp chất trung gian 6A và 160mg (0,2mmol) (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; xem ấn phẩm: S.L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) được tạo huyền phù trong 15,5ml THF. Sau đó, thêm 15,5ml dung dịch 0,5M nước kali phosphat đã loại khí vào và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 16 giờ. Sau khi thêm nước, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, và làm khô các pha hữu cơ gom lại trên magie sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (100g) bằng 10 đến 50% etyl axetat/ xyclohexan làm chất rửa giải.

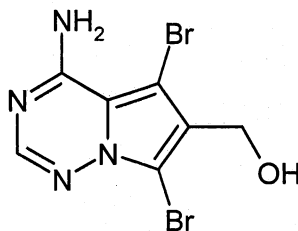
Hiệu suất: 452mg (75% tinh khiết theo HPLC, 42% theo lý thuyết)

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 2,38$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 397$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,50$ (s, 1H), 8,42 (br, s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (br, s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,02 (t, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 18A

(4-Amino-5,7-dibromopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)methanol



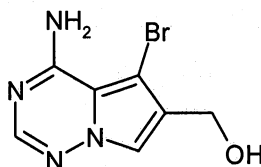
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 8A (5g, 30,4mmol) trong THF (100ml) bằng 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (9,58g, 33,5mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc chất kết tủa và làm khô trong chân không để thu được 6,60g (64% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,56$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 321/323/325$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,23$ (br, s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,94 (br, s, 1H), 5,09 (br, s, 1H), 4,43 (s, 2H) ppm.

Hợp chất trung gian 19A

(4-Amino-5-bromopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)metanol



Gia nhiệt huyền phù chứa hợp chất trung gian 18A (3,7g, 11,5mmol) trong THF (800ml) trong điều kiện có khuấy cho đến khi tan hoàn toàn. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp đến -78°C , và thêm nhỏ giọt dung dịch *n*-butyllithi 1,6M trong hexan (20ml, 32,1mmol) vào. Sau 5 phút, thêm tiếp một lượng dung dịch *n*-butyllithi 1,6M (1,5ml, 2,29mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 5 phút, sau đó dập tắt phản ứng bằng metanol (5ml) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hoà, dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà, dung dịch nước natri clorua bão hoà và etyl axetat. Sau khi tách pha, rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà. Pha nước gom lại được chiết bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô

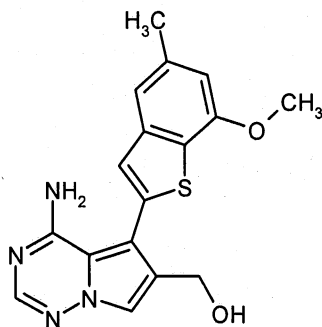
trên magie sulfat và làm bay hơi để thu được 2,87g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 1,73$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 243/245$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,41$ - $7,89$ (br, s, 1H), $7,82$ (s, 1H), $7,66$ (s, 1H), $7,13$ - $6,48$ (br, s, 1H), $5,11$ (t, 1H), $4,45$ (d, 2H) ppm.

Hợp chất trung gian 20A

[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-metanol



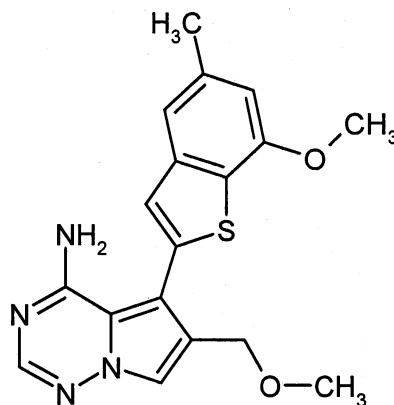
Huyền phù chứa hợp chất trung gian 19A (70% tinh khiết, 2,52g, 7,26mmol), hợp chất trung gian 6A (3,63g, 10,9mmol) và xeri florua (5,51g, 36,3mmol) trong hỗn hợp THF/nước (10:1; 80ml) được khử khí trong môi trường argon. Thêm 4-(Di-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-dimetylanilin-điclopaladi (2:1; 176mg, 0,248mmol) vào và hỗn hợp thu được lại được khử khí và khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Sau đó, rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, và tách lớp hữu cơ, làm khô trên magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tạo huyền phù phần cặn trong metanol, và lọc lấy chất rắn thu được và làm khô trong chân không để thu được 1,97g (độ tinh khiết 90%, 72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,85$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 340$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,91 (s, 1H), 7,5-8,1 (br, s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,5-6,0 (br, s, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 21A

6-(Metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



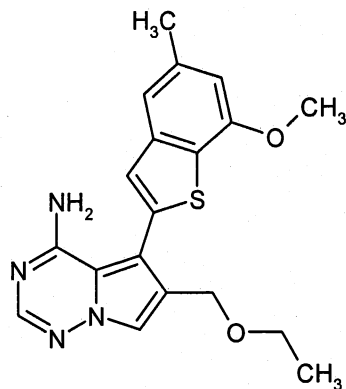
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 20A (400mg, 1,17mmol) trong điclorometan (12ml) bằng thionyl clorua (128 μ l, 1,76mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào metanol (12ml) và xử lý bằng DIPEA (409 μ l, 2,35mmol). Cho hỗn hợp hồi lưu qua đêm và sau đó lại làm bay hơi lần nữa. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/metanol 98:2 $\rightarrow$ 95:5) thu được 388mg (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,00 phút; MS (ESI dương): m/z = 355 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 22A

6-(Etoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



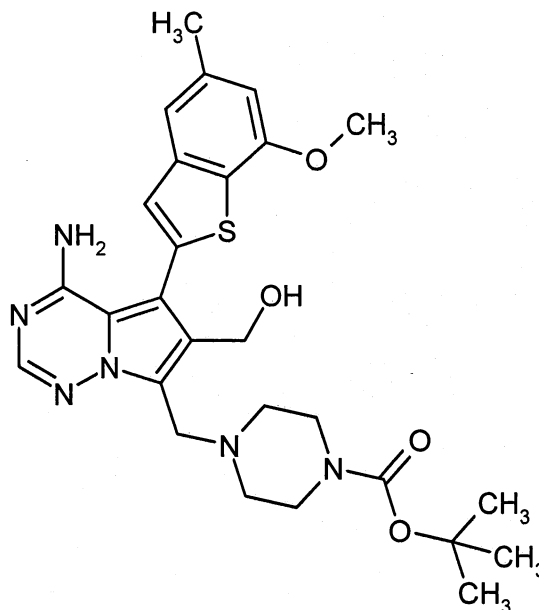
Xử lý hợp chất trung gian 20A (200mg, 587 μ mol) trong điclorometan (5ml) bằng thionyl clorua (64 μ l, 881 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, đun hồi lưu phần cặn trong etanol (5ml) trong 1 giờ, sau đó xử lý bằng DIPEA (204 μ l, 1,17mmol) và lại đun hồi lưu qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng, và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/metanol 98:2 $\rightarrow$ 95:5) thu được 202mg (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): R_t = 2,32 phút; MS (ESI dương): m/z = 369 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,31-7,59 (br, s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20-5,50 (br, s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,08 (t, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 23A

tert-Butyl 4-{{[4-amino-6-(hydroxymethyl)-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrazolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]methyl}piperazin-1-carboxylat



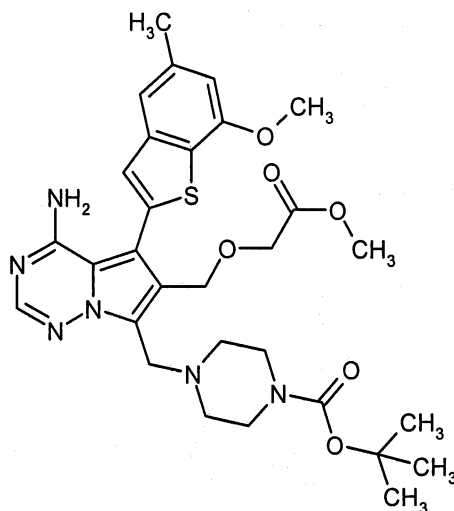
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 20A (9,5g, 27,9mmol) trong axit axetic (136,8ml) bằng *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (6,24g, 33,49mmol) và dung dịch nước formalđehyt 37% (2,5ml, 33,49mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào etyl axetat, và rửa hỗn hợp hai lần bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi. Nghiền phần cặn trong etanol đang sôi (100ml). Lọc lấy chất rắn và rửa bằng etanol và dietylête thu được 9,70g (58% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,88$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 539$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,94$ (s, 1H), 7,13-7,35 (m, 2H, chồng lên đỉnh CHCl₃), 6,67 (s, 1H), 5,86 (br, s, 1H), 5,54 (br, s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,45 (br, s, 4H), 2,59-2,48 (m, 7H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 24A

tert-Butyl 4-({4-amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-[(2-methoxy-2-oxoethoxy)metyl]pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl}metyl)piperazin-1-carboxylat



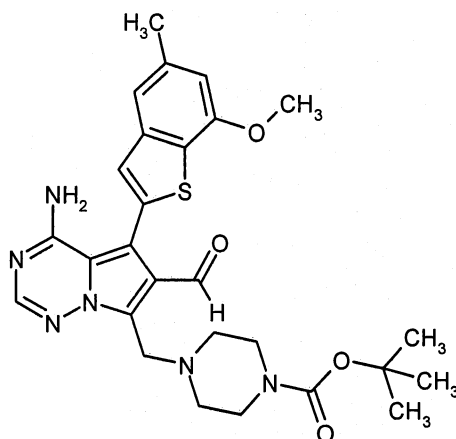
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (300mg, 556 μ mol) trong diclometan (12ml) bằng thionyl clorua (81 μ l, 1,11mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong metylglycolat vừa chưng cất được (2,5ml) và xử lý bằng DIPEA (485 μ l, 2,78mmol). Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 2 giờ, sau đó lại được làm bay hơi lần nữa, và loại bỏ metylglycolat dư bằng cách chưng cất. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 1:5) thu được 136mg (33% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,88 phút; MS (ESI dương): m/z = 611 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 7H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 25A

tert-Butyl 4-{[4-amino-6-formyl-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]methyl}piperazin-1-carboxylat



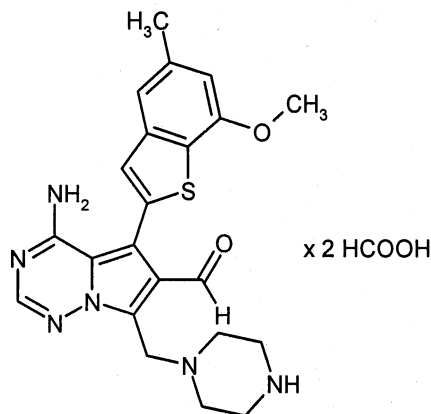
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (300mg, 556 μ mol) trong điclorometan (4,2ml) bằng Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on; 307mg, 724 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và dung dịch nước natri thiosulfat bão hoà (1:1) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chiết lớp nước ba lần bằng điclorometan, và làm khô các lớp hữu cơ gom lại trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 1:1 $\rightarrow$ 100% etyl axetat) thu được 273mg (87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,87 phút; MS (ESI dương): m/z = 537 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,02 (s, 1H), 8,44-8,18 (br, s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,01-5,74 (br, s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 4H), 2,48-2,40 (m, 7H), 1,38 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 26A

4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehyt bis(formiat)



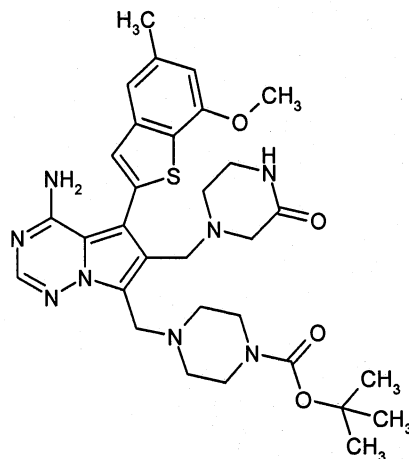
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (80mg, 148 μ mol) trong THF (3,9ml) bằng Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on; 94mg, 222 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tồi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và dung dịch nước natri thiosulfat bão hoà (1:1). Chiết lớp nước ba lần bằng etyl axetat, và làm khô các lớp hữu cơ gom lại trên magie sulfat và làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 34mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,78 phút; MS (ESI dương): m/z = 437 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,02 (s, 1H), 8,29 (br, s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 4H), 2,63-2,56 (m, 4H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 27A

tert-Butyl 4-({4-amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-[(3-oxopiperazin-1-yl)methyl]pyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}methyl)piperazin-1-carboxylat

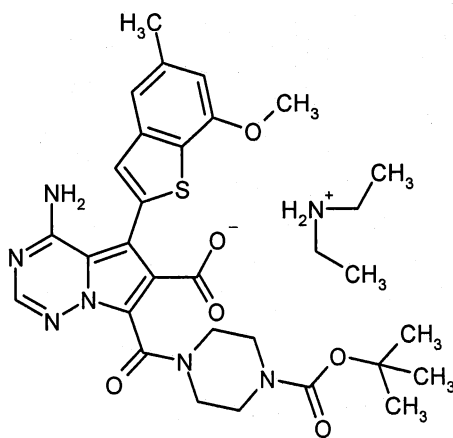


Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 25A (185mg, 344 μ mol) trong THF (4,6ml) bằng 2-oxopiperazin (344mg, 3,4mmol), natri triaxetoxymetanol (365mg, 1,7mmol) và axit axetic (39 μ l, 689 μ mol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được hấp phụ vào đất tảo cát và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan $\rightarrow$ điclometan/metanol 100:8) thu được 221mg (lượng định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,77$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 621$ ($M+H$) $^+$.

Hợp chất trung gian 28A

N-Etyletanamini 4-amino-7-{[4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]cacbonyl}-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxylat



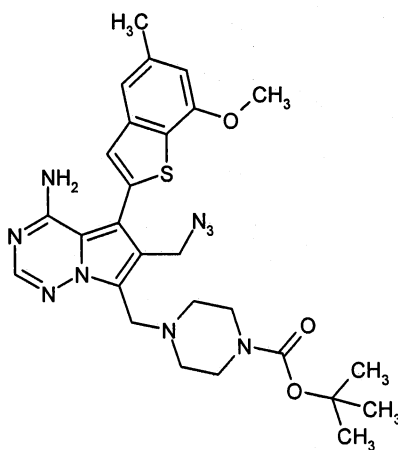
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 25A (70mg, 130 μ mol) trong THF/nước (10:1, 4,85ml) bằng dung dịch 2M chứa 2-metyl-2-buten trong THF (521 μ l, 1,04mmol) và natri dihydrophosphat (107mg, 783 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Thêm natri chlorit (70mg, 783 μ mol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi pha loãng bằng nước, chiết pha nước ba lần bằng etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (XBridge C18, gradient từ 5 đến 50% axetonitril/nước + 0,05% dietylamín) thu được 18mg (21% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 1): $R_t = 1,14$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 567$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,26$ -7,89 (br, s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,64-5,33 (br, s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,80 (q, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (t, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 29A

tert-Butyl 4-{[4-amino-6-(azidometyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (150mg, 0,278mmol) trong diclometan (7,5ml) bằng thionyl clorua (40 μ l, 0,56mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong DMF (6ml) và xử lý

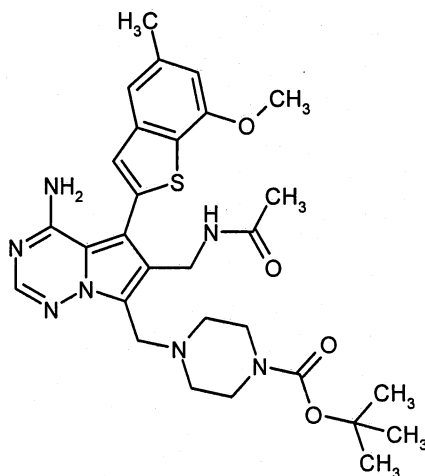
bằng natri azit (362mg, 5,57mmol) và natri iodua (208mg, 1,39mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước và bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 98:2 → 100% etyl axetat) thu được 95,8mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,99$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 564$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,20$ -7,80 (br, s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,05-5,55 (br, s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 4H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 30A

tert-Butyl 4-{[6-(axetamidometyl)-4-amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat



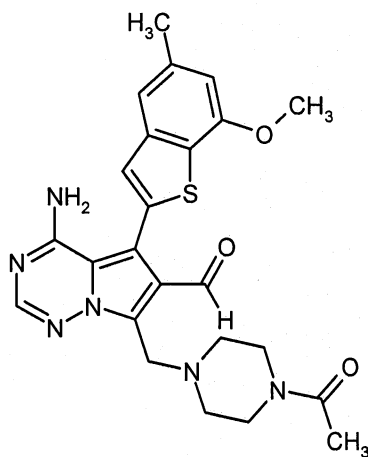
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 29A (320mg, 567μmol), 10% Pd/C (320mg) và axetic anhydrit (106μl, 1,13mmol) trong metanol (32ml) trong 90 phút trong 1atm hydro ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, lọc hỗn hợp qua đất tảo cát, và dịch lọc được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 1:1 → 100% etyl axetat) thu được 440mg (định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,91$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 580$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,02-7,97$ (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,27 (br, d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,31-3,24 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 31A

7-[(4-Axetypiperazin-1-yl)metyl]-4-amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehyt

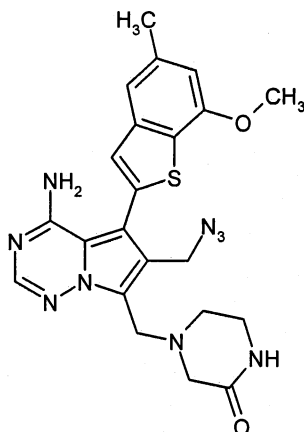


Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 55 (678mg, độ tinh khiết 89%, 1,26mmol) trong điclorometan (4ml) chứa sàng phân tử (4Å) được xử lý bằng Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxi-1,1-đihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on; 623mg, 1,47mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Sau đó, hấp phụ hỗn hợp phản ứng vào đất diatomit và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradient từ 30 đến 100% etyl axetat/xyclohexan, sau đó từ 0 đến 10% metanol/điclorometan) thu được 449mg (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,70$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 32A

4-{[4-Amino-6-(azidometyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on



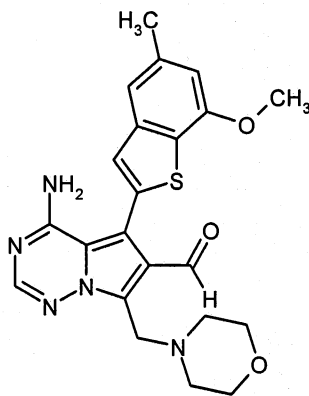
Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 13 (59mg, 130 μ mol) trong điclorometan (3,5ml) được xử lý bằng thionyl clorua (19 μ l, 261 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong DMF (2,8ml) và xử lý bằng natri iodua (97mg, 652 μ mol) và natri azit (169mg, 2,6mmol). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, chiết pha nước bốn lần bằng etyl axetat, và làm khô các lớp hữu cơ gom lại trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/metanol 98:2 $\rightarrow$ 90:10) thu được 35mg (56% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): R_t = 2,04 phút; MS (ESI dương): m/z = 478 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,02 (s, 1H), 7,75 (br, s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 33A

4-Amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(morpholin-4-ylmetyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehyt

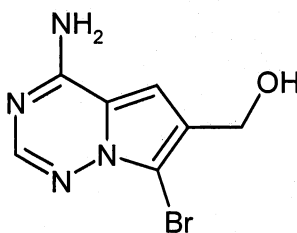


Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 50 (710mg, độ tinh khiết 70%, 1,13mmol) trong diclometan (5ml) chứa sàng phân tử (4Å) được xử lý bằng Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on; 623mg, 1,47mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Sau đó, hấp phụ hỗn hợp phản ứng vào đất diatomit và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradient từ 30 đến 100% etyl axetat/xyclohexan) thu được 386mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,76$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 438$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 34A

(4-Amino-7-bromopyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-yl)metanol



Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (87mg, 0,305mmol) trong THF (1ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8A (100mg, 0,609mmol) trong THF (4ml) và metanol (2ml) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 16 giờ sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay

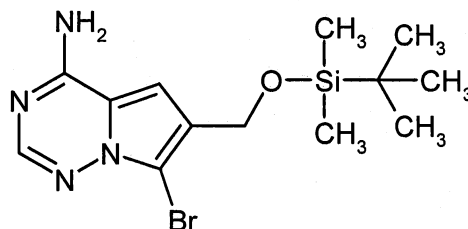
hoi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 20:1 → 10:1) thu được 55mg (32% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 1,71$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 243/245$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,74$ - $7,94$ (m, 3H), $7,04$ (s, 1H), $5,12$ (t, 1H), $4,48$ (d, 2H) ppm.

Hợp chất trung gian 35A

7-Bromo-6-({[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



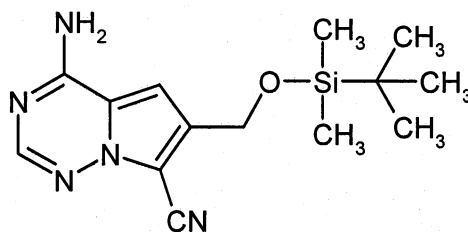
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 34A (885mg, 3,64mmol) trong DMF (11ml) bằng *tert*-butylđimetylsilyl clorua (823mg, 5,46mmol) và imidazol (743mg, 10,92mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm 100mg, pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 2:1 → 100% etyl axetat) thu được 1,36g (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,13$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 357/359$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,98$ - $7,68$ (m, 3H), $7,04$ (s, 1H), $4,68$ (s, 2H), $0,89$ (s, 9H), $0,09$ (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 36A

4-Amino-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)pyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-carbonitril



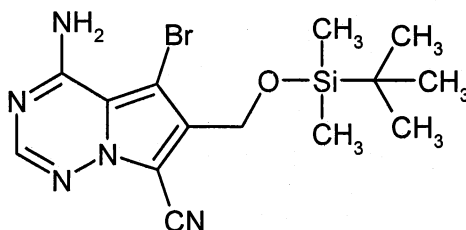
Trong môi trường khí argon, khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 35A (880mg, 2,46mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II)-điclometan [PdCl₂(dppf) x DCM] (120mg, 0,148mmol), bis(đibenzylidenaxeton)paladi [Pd(dba)₂] (135mg, 0,148mmol), kẽm xyanua (578mg, 4,92mmol), bột kẽm (64mg, 0,985mmol) và kẽm axetat (180mg, 0,985mmol) trong DMF đã loại khí/nước (100:1, 9,2ml) ở 160°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm 100mg và hỗn hợp gom lại được hấp phụ vào đất tảo cát, lọc qua lớp đất tảo cát khác và rửa giải bằng *tert*-butyl metyl ete. Rửa phần dịch lọc bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà, và lớp nước lại được chiết ba lần bằng *tert*-butyl metyl ete. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 1:1) thu được 453mg (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,09 phút; MS (ESI dương): m/z = 304 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,22-8,35 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 37A

4-Amino-5-bromo-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)pyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-carbonitril



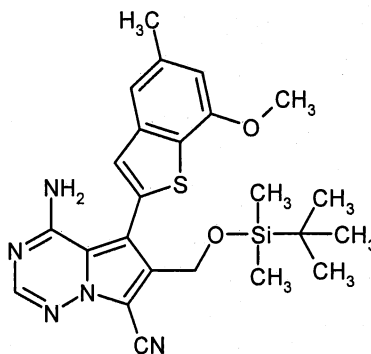
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 1,3-dibromo-5,5-đimethylhydantoin (621mg, 2,17mmol) trong THF (20ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 36A (1,1g, 3,62mmol) trong THF (80ml) ở -50°C . Làm ấm một cách từ từ hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 2 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước natri thiosulfat 10% và dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà. Chiết pha nước ba lần bằng etyl axetat. Chất rắn kết tủa từ dung dịch etyl axetat được lọc ra và rửa bằng etyl axetat, thu được 508mg (100% tinh khiết, 36% theo lý thuyết) là lượng thứ nhất của hợp chất nêu ở đề mục này. Làm khô phần dịch lọc còn lại trên natri sulfat và làm bay hơi. Phần cặn được kết tủa từ DMSO và rửa bằng DMSO và etyl axetat thu được thêm 498mg (85% tinh khiết, 26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 2,70$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 382/384$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,10$ (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 38A

4-Amino-6-({[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitril



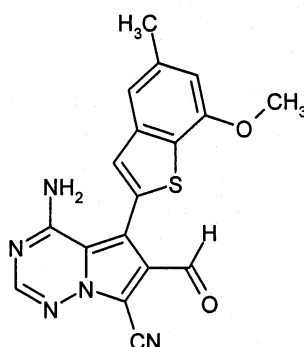
Trong môi trường khí argon, dung dịch chứa hợp chất trung gian 37A (459mg, 1,29mmol) trong THF đã loại khí (14,8ml) được thêm vào (2'-aminobiphenyl-2-yl)-(clo)paladi-đi-xyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; 152mg, 0,19mmol; xem ấn phẩm: S.L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) và hợp chất trung gian 6A (647mg, 1,94mmol). Thêm nhỏ giọt dung dịch nước kali phosphat 0,5M đã loại khí (5,1ml) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của các mẻ thử nghiệm 70mg, 90mg và 500mg trước đó và làm bay hơi. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 3:1 → 100% etyl axetat) thu được 1,0g (58% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,49$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 480$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,57$ -8,35 (br, s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,28-6,03 (br, s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 39A

4-Amino-6-formyl-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitril



Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 68 (250mg, 0,684mmol) trong diclometan (5ml) bằng Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxy-1,1-đihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on; 377mg, 0,889mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm

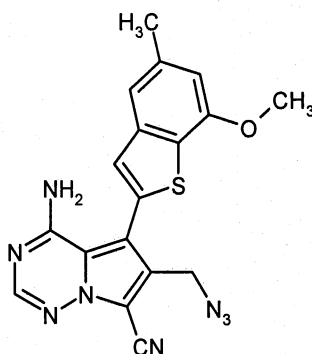
50mg, dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và dung dịch nước natri thiosulfat bão hoà (1:1) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chiết pha nước ba lần bằng etyl axetat, và làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/25% etyl axetat → 100% etyl axetat) thu được 102mg (24% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,02$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 364$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,86$ (s, 1H), 8,78 (br, s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,51 (br, s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 40A

4-Amino-6-(azidometyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitril



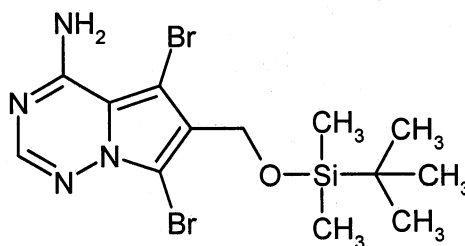
Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 68 (100mg, 273 μ mol) trong điclometan (5ml) bằng thionyl clorua (39 μ l, 547 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong DMF (6ml) và xử lý bằng natri iodua (205mg, 1,36mmol) và natri azit (355mg, 5,47mmol). Khuấy hỗn hợp ở 80°C qua đêm, sau đó pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước, tiếp theo bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi thu được 91mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,13$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,65-8,45$ (br, s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,41-6,10 (br, s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 41A

5,7-Dibromo-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



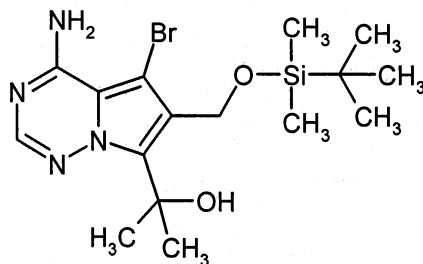
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 18A (2g, 6,21mmol) trong DMF (20ml) bằng imidazol (846mg, 12,4mmol) và *tert*-butyldimethylsilyl clorua (1,12g, 7,45mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (200ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 2 giờ nữa. Lọc chất rắn thu được 2,46g (88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,37$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,49-8,05$ (br, s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,15-6,76 (br, s, 1H), 4,64 (s, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 42A

2-[4-Amino-5-bromo-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]propan-2-ol



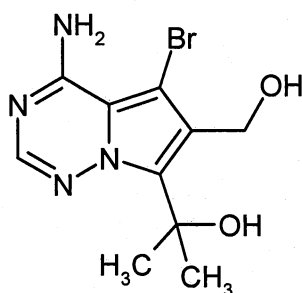
Trong môi trường khí argon, dung dịch chứa hợp chất trung gian 41A (1g, 2,29mmol) trong THF (40ml) được làm lạnh đến -78°C và xử lý bằng dung dịch 1,6M chứa metyllithi trong diethylete (1,5ml, 2,40mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút ở -78°C , thêm dung dịch 1,6M chứa *n*-butyllithi trong hexan (1,58ml, 2,52mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Thêm axeton (1,68ml, 22,92mmol) vào và làm ấm một cách từ từ hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, dập tắt phản ứng bằng nước, và chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 2:1) thu được 306mg (30% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 1,39$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 415/417$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,23\text{--}7,85$ (br, s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,05-6,82 (br, s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,66 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 43A

2-[4-Amino-5-bromo-6-(hydroxymethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]propan-2-ol



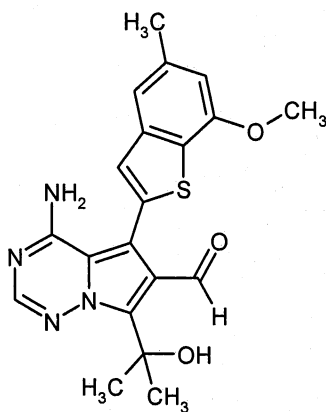
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 42A (304mg, 0,732mmol) trong THF (15ml) bằng dung dịch 1M chứa tetra-*n*-butylamoni florua trong THF (768 μ l, 768 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng axetonitril (20ml), sau đó làm bay hơi, và tinh chế phân cực bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 30% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Cột được rửa giải bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 180mg (67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,55$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 301/303$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,21$ -7,90 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,09-6,60 (br, s, 1H), 5,90 (br, s, 1H), 5,03 (br, s, 1H), 4,63 (s, 2H), 1,66 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 44A

4-Amino-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carbaldehyt



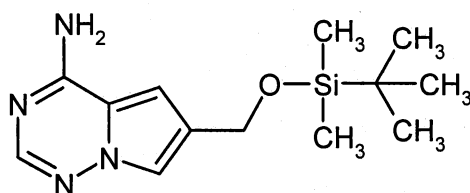
Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 73 (135mg, độ tinh khiết 89%, 302 μ mol) trong điclorometan (7ml) bằng Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on; 166mg, 392 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 phút. Hỗn hợp phản ứng được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm 18mg (45 μ mol) và được tôi bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và dung dịch nước natri thiosulfat bão hoà (1:1). Chiết pha nước ba lần bằng

điclometan. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi thu được 143mg (độ tinh khiết 77%, 92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,08$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 397$ (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 45A

6-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

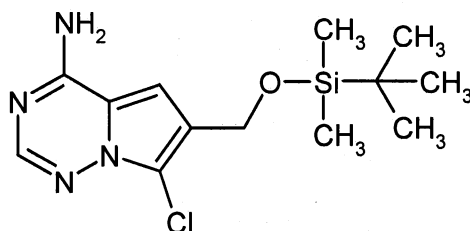


Xử lý dung dịch chứa 1,5g (9,14mmol) hợp chất trung gian 8A trong 15ml DMF khô bằng 1,65g (10,96mmol) *tert*-butyldimethylsilyl clorua và 1,24g (18,27mmol) imidazol và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào 250ml nước và khuấy trong 5 phút. Lọc lấy chất kết tủa thu được và làm khô trong chân không ở 45°C. Hiệu suất: 2,28g (90% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 2,12$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 279$ (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 46A

6-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl-7-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Xử lý dung dịch chứa 2g (7,18mmol) hợp chất trung gian 45A trong 20ml THF bằng 893mg (6,47mmol) *N*-closuxinimit theo 6 đợt trong 60 phút ở -10°C. Tiếp tục khuấy trong 15 phút ở -10°C, sau đó để ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Thêm

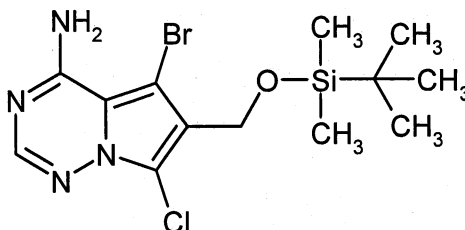
192mg (1,44mmol) *N*-closuxinimit vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp tục khuấy qua đêm. Khoảng một phần mười hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 94mg (4% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Hấp phụ phần chính của hỗn hợp phản ứng trên silicagel và được cho vào sắc ký trên silicagel với isohexan/etyl axetat từ 5 đến 66% làm chất rửa giải, thu được 899mg (40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Tổng hiệu suất: 993mg (44% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 2,45$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 313$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,69$ - $8,04$ (m, 3H), $7,0$ (s, 1H), $4,70$ (s, 2H), $0,88$ (s, 9H), $0,08$ (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 47A

5-Bromo-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-7-clopyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amin



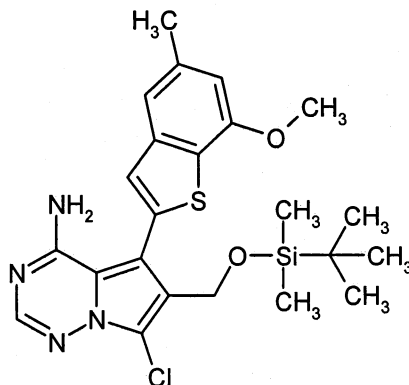
Xử lý dung dịch chứa 890mg (2,85mmol) hợp chất trung gian 46A trong 20ml DMF bằng 506mg (2,85mmol) *N*-bromosuxinimit theo từng đợt trong 1 giờ ở -10°C . Tiếp tục khuấy trong 3 giờ ở -10°C và sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (200ml) vào và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Lọc lấy chất rắn kết tủa, rửa bằng nước và làm khô trong chân không ở 45°C . Hiệu suất: 997mg (89% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 2,82$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 391/393/395$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,32$ (br, s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,97 (br, s, 1H), 4,66 (s, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 48A

6-({[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}metyl)-7-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Trong môi trường khí argon, bình thốt cổ được nạp 800mg (2,04mmol) hợp chất trung gian 47A, 680mg (2,04mmol) hợp chất trung gian 6A, 80mg (0,1mmol) (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-phosphin (1:1; xem ấn phẩm: S.L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) và 1,3g (6,13mmol) kali phosphat. Sau đó, thêm 30ml hỗn hợp 1,4-dioxan/nước đã loại khí (5:1) vào và khuấy dung dịch ở 70°C trong 1 giờ. Thêm tiếp 680mg (2,04mmol) hợp chất trung gian 6A và 32mg (0,04mmol) (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1) vào và tiếp tục khuấy ở 70°C trong 1 giờ nữa. Lặp lại quy trình này ba lần cho đến khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hết (kiểm chứng bởi LC-MS). Với phần chất phản ứng sau cùng, thêm 1,6ml 5M dung dịch nước natri hydroxit vào để đạt được giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 9. Phản ứng kết thúc, thêm 30ml nước và 5M axit formic trong nước vào (độ pH= từ 3 đến 4) sau đó dầu được tách riêng. Tinh chế dầu này bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Thu được hai phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục này: 103mg chất rắn (89% tinh khiết theo LC-MS, 9% theo lý thuyết), và 23mg chất rắn

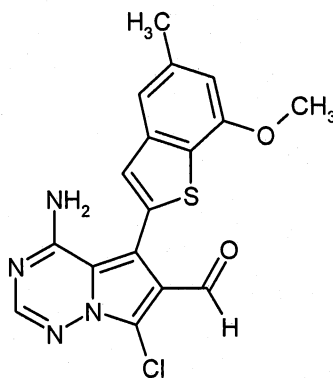
(100% tinh khiết theo LC-MS, 2% theo lý thuyết). Phần dầu còn lại và dịch nổi được pha loãng bằng nước, điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 9 bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và chiết ba lần bằng điclorometan. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô và làm bay hơi dưới áp suất giảm, thu được 2,1g dầu. Tinh chế dầu này bằng sắc ký cột trên silicagel bằng điclorometan/từ 0 đến 5% metanol làm chất rửa giải để thu được 709mg (43% tinh khiết theo LC-MS, 31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Tổng hiệu suất: 42% theo lý thuyết

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,57$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 489$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,08$ (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), -0,03 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 49A

4-Amino-7-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehyt



Thêm 207mg (0,49mmol) Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on) vào huyền phù chứa 166mg (0,44mmol) hợp chất của ví dụ 79 và sàng phân tử (3Å) trong 3ml điclorometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở nhiệt độ này, sau đó thêm tiếp 56mg (0,13mmol) Dess-Martin periodinan vào và tiếp tục khuấy trong 15 phút ở 5°C và 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau thời gian này, hấp phụ hỗn hợp vào đất diatomit và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel với điclorometan/từ 0 đến 10% metanol làm chất

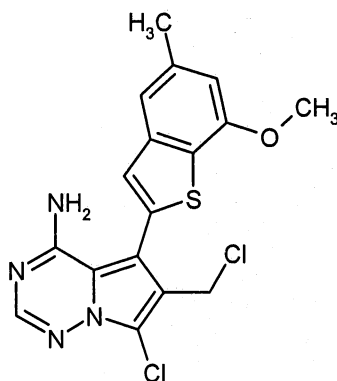
rửa giải. Hiệu suất: 100mg chất rắn (92,7% tinh khiết theo LC-MS, 56% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,08$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 373$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,90$ (s, 1H), 8,46 (br, s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,07 (br, s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 50A

7-Clo-6-(clometyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin

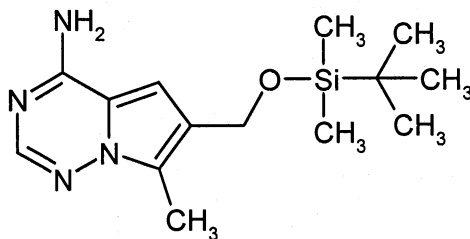


Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế hợp chất của ví dụ 79 (xem dưới đây). Hiệu suất: 9,2mg (10% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 2,98$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 393/395$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 51A

6-({[*tert*-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)-7-metylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



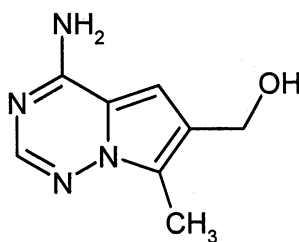
Thêm 171mg (0,21mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ x DCM vào dung dịch chứa 3g (8,4mmol) hợp chất trung gian 35A trong 60ml 1,4-dioxan trong môi trường khí argon và sau đó thêm nhỏ giọt trong 10 phút 16,8ml dung dịch 2M chứa đimetyl kẽm trong toluen (làm tăng nhiệt độ từ 22°C đến 31°C). Tiếp tục khuấy đều tiên 10 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó trong 13 giờ ở 90°C. Sau thời gian này, thêm nước (10ml) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy huyền phù trong 1 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp dưới áp suất giảm, và phần cặn được hấp thụ trong nước và etyl axetat và khuấy trong 1 giờ nữa. Lọc chất kết tủa và thải bỏ, tách các pha, và chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại và làm bay hơi thu được 2,45g (92% tinh khiết theo LC-MS, 92% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 2,18$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 293$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,98\text{--}7,78$ (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm.

Hợp chất trung gian 52A

(4-Amino-7-methylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)methanol



Phương pháp 1:

Thêm 6mg (0,01mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ x DCM vào dung dịch chứa 100mg (0,28mmol) hợp chất trung gian 35A trong 2ml 1,4-dioxan trong môi trường khí argon và sau đó thêm nhỏ giọt trong 10 phút 0,56ml dung dịch 2M chứa đimetyl kẽm trong toluen vào. Khuấy hỗn hợp ở 90°C qua đêm, sau đó làm bay hơi, và xử lý phần cặn bằng axetonitril và 5M axit formic trong nước. Lọc bỏ chất kết tủa, dịch lọc được làm bay hơi, và phần cặn được hấp thụ vào DMSO/axetonitril và tinh chế bằng RP-HPLC

điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Hiệu suất: 33mg (66% theo lý thuyết).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,79 (s, 1H), 7,47 (br, s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Phương pháp 2:

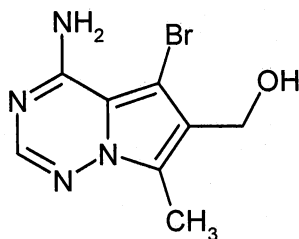
Trong môi trường khí argon, lò phản ứng vi sóng được nạp 750mg (3,1mmol) hợp chất trung gian 34A, 515 μl (3,7mmol) trimethylboroxin, 786mg (3,7mmol) kali phosphat và 73mg (0,09mmol) (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; xem ấn phẩm: S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)). Sau đó, thêm 13ml hỗn hợp 1,4-dioxan/nước đã loại khí (5:1) vào, bịt kín lò phản ứng và gia nhiệt hỗn hợp đến 140°C trong 20 phút trong vi sóng (4bar, 50watt). Thêm tiếp 50mg (2'-aminobiphenyl-2-yl)-(clo)paladi-đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1) vào và lại gia nhiệt hỗn hợp đến 140°C trong 20 phút trong vi sóng. Thêm một phần khác 515 μl trimethylboroxin vào và lại gia nhiệt lò phản ứng đến 140°C trong 20 phút. Quy trình sau được lặp lại hai lần nữa với thời gian gia nhiệt 30 phút mỗi lần, cho đến khi LC-MS cho thấy chỉ một lượng nhỏ nguyên liệu ban đầu còn lại. Lọc hỗn hợp qua đất tảo cát, rửa bằng 1,4-dioxan và làm bay hơi các phần dịch lọc gom lại đến khô. Phần cặn được gộp chung với 100mg mẻ thử nghiệm trước và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (XBridge C18, gradient từ 5 đến 42% axetonitril/0,05% dung dịch nước amoni hydroxit). Hiệu suất: 238mg (38% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 5): R_t = 0,51 phút; MS (ESIâm): m/z = 177 (M-H) $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,79 (s, 1H), 7,48 (br, s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 53A

(4-Amino-5-bromo-7-methylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)metanol



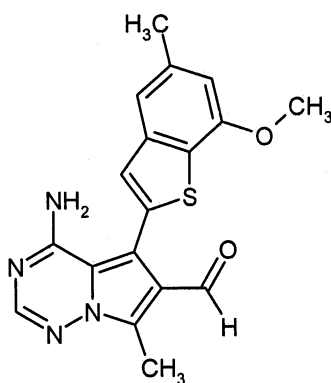
Xử lý dung dịch chứa 245mg (1,38mmol) hợp chất trung gian 52A trong 8,8ml DMF bằng 288mg (1,62mmol) *N*-bromosuxinimit theo từng đợt trong 2 giờ ở -10°C . Tiếp tục khuấy ở -10°C trong 30 phút và sau đó trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Rót hỗn hợp vào 50ml nước và chiết bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký nhanh trên silicagel với điclorometan/từ 0 đến 15% metanol làm chất rửa giải. Hiệu suất: 148mg (42% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,42$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 257/259$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,85$ (s, 1H), 6,14-8,22 (broad, 2H), 4,88 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 2,43 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 54A

4-Amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-metylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehyt



Thêm 230mg (0,54mmol) Dess-Martin periodinan (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihiđro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on) vào huyền phù chứa 175mg (0,49mmol) hợp chất của ví dụ 75 và sàng phân tử (3Å) trong 3,5ml điclorometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng

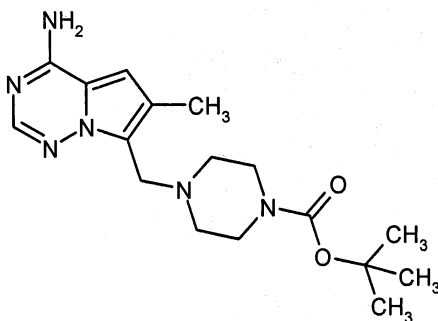
từ 0 đến 5°C. Khuấy hỗn hợp trong 5 phút ở nhiệt độ này, tiếp theo 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian này, hấp phụ hỗn hợp vào đất diatomit và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel với isohexan/từ 10 đến 100% etyl axetat làm chất rửa giải. Hiệu suất: 139mg chất rắn (79% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 2,34$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 353$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,93$ (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 55A

tert-Butyl 4-[(4-amino-6-methylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat



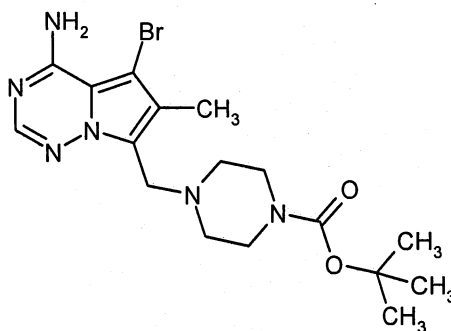
Xử lý dung dịch chứa 6-methylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin (500mg, 3,3mmol; quy trình điều chế được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/056170) trong axit axetic (8ml) bằng dung dịch nước formaldehyt 37% (328μl, 4,04mmol) và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (754mg, 4,04mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C qua đêm. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa. Chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên magie sulfat và làm bay hơi, thu được 1,2g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,56$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 347$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,79$ (s, 1H), 7,51 (br, s, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,76 (br, s, 2H), 3,29-3,17 (m, 4H), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 56A

tert-Butyl 4-[(4-amino-5-bromo-6-methylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat



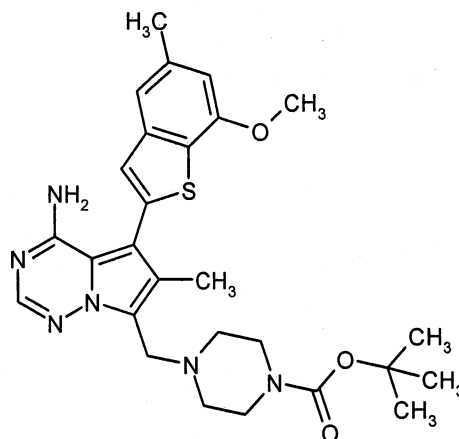
Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất trung gian 55A (1,17g, 3,37mmol) trong THF (20ml) đến -60°C và xử lý bằng 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (5,78mg, 2,02mmol). Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến -20°C . Sau thời gian này, tôi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri thiosulfat 10%. Hầu hết dung môi THF được bay hơi sau khi chất rắn được kết tủa. Lọc và tái kết tinh từ axeton thu được 862mg (59% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,66$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 425/427$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,29$ -7,62 (br, s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,17-6,44 (br, s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 4H), 2,37-2,27 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 57A

tert-Butyl 4-{[4-amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-methylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl}piperazin-1-carboxylat



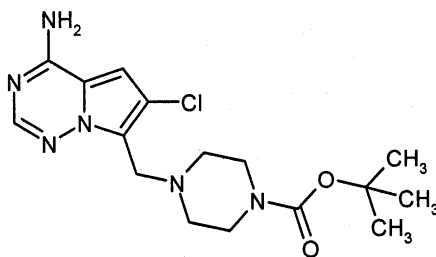
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 56A (100mg, 235 μ mol) trong 1,4-dioxan đã loại khí (3ml) bằng hợp chất trung gian 6A (93mg, 282 μ mol), dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphin (S-Phos; 9,6mg, 23 μ mol) và paladi diaxetat (2,6mg, 11 μ mol). Thêm dung dịch nước kali phosphat 3M đã loại khí (588 μ l) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 1 phút. Một phần khác hợp chất trung gian 6A (78mg, 235 μ mol) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở 60°C qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri hydroxit 2M, và chiết pha nước bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 3:2) thu được 82mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,97 phút; MS (ESI dương): m/z = 523 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,94 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,30-3,23 (m, 4H, chồng lên đỉnh nước), 2,45 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 58A

tert-Butyl 4-[(4-amino-6-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat



Tiếp theo quy trình của hợp chất trung gian 55A, 4g (23,7mmol) 6-clopyrlo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin (quy trình điều chế được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/064883) được cho phản ứng để thu được 11,2g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng nguyên liệu thô và nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

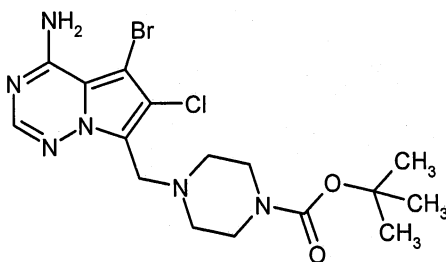
LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 0,74$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 367$ ($M+H$)⁺

Mẫu chứa 67mg muối formiat tương ứng, *tert*-butyl 4-[(4-amino-6-clopyrlo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat formiat, được tách riêng sau RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) 100mg nguyên liệu thô thu được trên đây.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,14$ (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (br, s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,38 (br, s, 4H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 59A

tert-Butyl 4-[(4-amino-5-bromo-6-clopyrlo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat



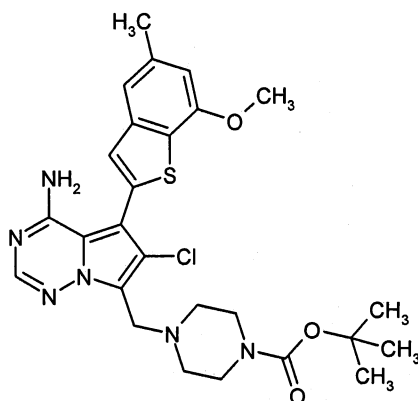
Theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 56A, 11g (30mmol) hợp chất trung gian 58A được cho phản ứng để thu được 1,17g (9% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (điclometan/metanol 10:1) và RP-HPLC điều chế (Daiso C18, gradient từ 40 đến 65% axetonitril/nước).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,74$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 445/447/449$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): không kể các yếu tố khác $\delta = 7,96$ (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,37 (br, s, 4H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Hợp chất trung gian 60A

tert-Butyl 4-[[4-amino-6-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-1-carboxylat



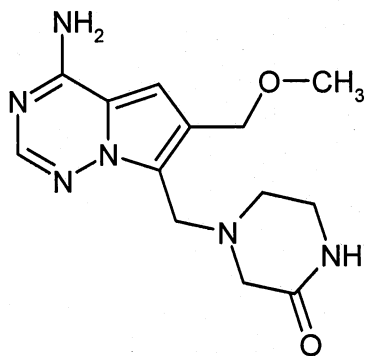
Trong môi trường khí argon, bình thót cổ được nạp 140mg (0,31mmol) hợp chất trung gian 59A, 102mg (0,46mmol) hợp chất trung gian 5A, 16mg (0,02mmol) PdCl₂(dppf) x DCM và 122mg (1,15mmol) natri cacbonat. Sau khi thêm 3ml 1,2-dimetoxyetan/nước đã loại khí (3:1), khuấy huyền phù ở 60°C trong 2,5 giờ. Thêm phần khác chứa hợp chất trung gian 5A (50mg, 0,23mmol) và PdCl₂(dppf) x DCM (8mg, 0,01mmol) vào và tiếp tục khuấy ở 40°C trong 2,5 giờ. Quy trình sau được lặp lại một lần nữa cho đến khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hết. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi một phần dưới áp suất giảm, thêm nước vào, và chiết hỗn hợp bằng điclometan. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn (322mg)

bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) để thu được 49mg hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục này và dẫn xuất đã được khử bảo vệ Boc, 6-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin. Hỗn hợp được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo (xem ví dụ 85).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,00$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 543$ ($M+H$)⁺, và $R_t = 0,81$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 443$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 61A

4-{[4-Amino-6-(metoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on

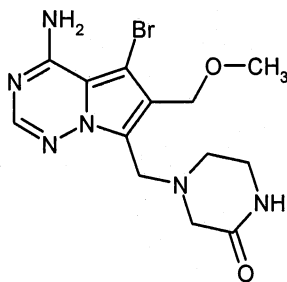


Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 10A (5g, 28,1mmol) và piperazin-2-on (3,09g, 30,9mmol) trong axit axetic (85ml) bằng dung dịch nước formalđehyt 37% (3,15ml, 42,1mmol) và khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Làm bay hơi chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và hoà tan phần cặn trong metanol và hấp phụ vào đất diatomit. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (từ 5 đến 10% metanol/điclometan) thu được 3,91g (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 1,68$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 291$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 62A

4-{[4-Amino-5-bromo-6-(metoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on



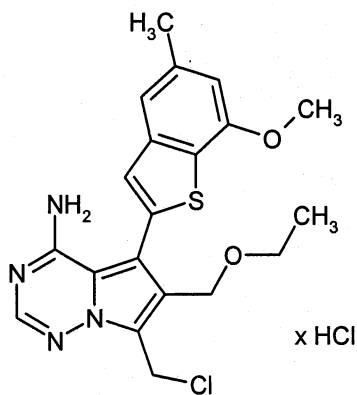
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 61A (3,9g, 13,4mmol) trong DMF (50ml) được làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng dung dịch chứa *N*-bromosuxinimit (2,63g, 14,8mmol) trong DMF (6ml). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó, làm bay hơi dung môi và hoà tan phần cặn trong metanol và hấp phụ vào đất diatomit. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (từ 5 đến 10% metanol/diclorometan) thu được 1,99g (39% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 1,86$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 369/371$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,96$ -8,23 (br, s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,72-6,98 (br, s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (br, s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,56 (br, s, 2H) ppm.

Hợp chất trung gian 63A

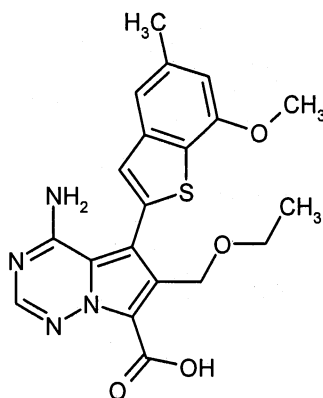
7-(Clometyl)-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin hydroclorua



Xử lý nhỏ giọt huyền phù chứa hợp chất của ví dụ 86 (1g, 2,51mmol) trong toluen (60ml) bằng thionyl clorua (1,83ml, 25,1mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Đồng bay hơi phần còn lại bằng toluen dưới áp suất giảm trong ba lần thu được 0,85g (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng ngay cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 64A

Axit 4-amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxylic



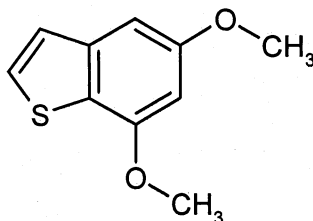
Xử lý huyền phù chứa hợp chất trung gian 17A (5g, 12,6mmol) trong THF/nước (10:1, 220ml) bằng dung dịch 2 M chứa 2-metyl-2-buten trong THF (31,5ml, 63,1mmol) và bằng natri dihydrophosphat (6,96g, 50,4mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, thêm natri clorit (4,56g, 50,44mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Lọc huyền phù, và rửa chất rắn thu được bằng nước thu được 4,24g (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 1,06$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 413$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,22$ (br, s, 1H), 8,53-8,00 (br, s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,28-5,65 (br, s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,36 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 65A

5,7-Dimethoxy-1-benzothiophen



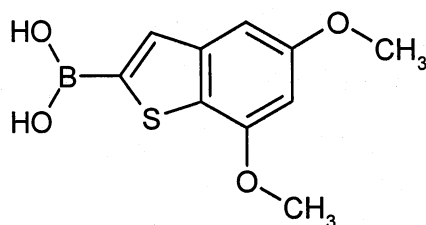
Thêm kali cacbonat (2,89g, 20,9mmol) và iodometan (912 μ l, 14,6mmol) vào dung dịch chứa 1-benzothiophen-5,7-diol (1,16g, 6,98mmol) trong axeton (20ml) trong môi trường argon. Khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, xử lý hỗn hợp bằng dung dịch 7M chứa amoniac trong metanol (10ml) trong 30 phút và sau đó hấp thụ trên silicagel. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 40:1) thu được 0,52g (32% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 1,02$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 195$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,69$ (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm.

Hợp chất trung gian 66A

Axit (5,7-Dimethoxy-1-benzothiophen-2-yl)boronic



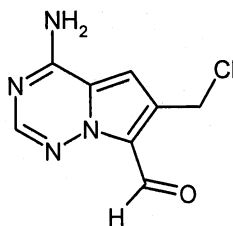
Trong môi trường khí argon, thêm nhỏ giọt dung dịch 1,6M chứa *n*-butyllithi trong hexan (1,84ml, 2,95mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 65A (520mg, 2,68mmol) trong THF khan (5ml) ở -70°C. Sau 1 giờ ở -70°C, thêm triisopropyl borat

(742 μ l, 3,21mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 16 giờ trong khi làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Thêm điclorometan và dung dịch nước amoni clorua bão hoà vào và điều chỉnh độ pH đến 6 nhờ việc bổ sung dung dịch 1M axit clohydric vào. Tách pha hữu cơ, và chiết pha nước bằng điclorometan. Làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột trên silica gel (đầu tiên rửa giải bằng điclorometan/metanol 40:1, sau đó metanol, cuối cùng metanol/4 M hydro clorua trong 1,4-dioxan 10:1) thu được 631mg (71% tinh khiết, 71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,83$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 239$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 67A

4-Amino-6-(clometyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehyt

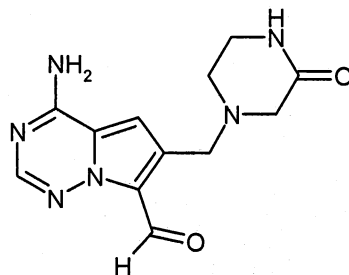


Hợp chất trung gian 67A được tách ra dưới dạng sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp hợp chất trung gian 11A sau khi sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/axeton 8:2 $\rightarrow$ 7:3).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,6$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 211/213$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 68A

4-Amino-6-[(3-oxopiperazin-1-yl)metyl]pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehyt

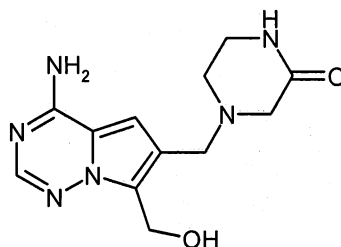


Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 67A (11,03g, 52,4mmol) và 2-oxopiperazin (6,82g, 68,1mmol) trong 331ml DMF ở nhiệt độ trong phòng bằng DIPEA (13,7ml, 78,6mmol) và khuấy qua đêm. Lọc lấy chất kết tủa, rửa bằng DMF và diethylene và sau đó làm khô trong chân không để thu được 11,64g hợp chất nêu ở đề mục này (89% tinh khiết, 72% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 7): $R_t = 1,30$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 275$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 69A

4-{[4-Amino-7-(hydroxymethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methyl}piperazin-2-on



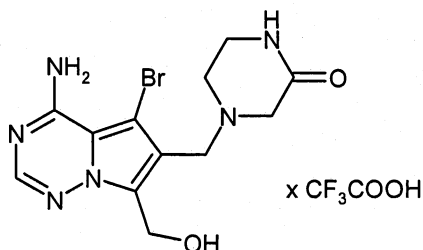
Thêm bụi kẽm (12,1g, 185mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 68A (10,17g, 89% tinh khiết, 33,01mmol) trong dung dịch 1M axit clohydric (370ml) và metanol (370ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thêm silicagel (100g) vào và làm bay hơi chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù phân cận trong metanol, lại làm bay hơi chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm và làm khô phần cận trong chân không. Chất rắn được sắc ký cột trên silicagel (gradient diclometan/7M amoniac trong metanol 10:1 → 3:1) để thu được 6,39g hợp chất nêu ở đề mục này (60% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 8): $R_t = 1,12$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 277$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,83$ (s, 1H), 7,76 (br, s, 1H), 7,64 (br, s, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,01 (br, s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,64 (br, s, 2H), 3,14 (br, s, 2H), 2,95 (br, s, 2H), 2,58 (br, s, 2H) ppm.

Hợp chất trung gian 70A

4-{[4-Amino-5-bromo-7-(hydroxymethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on trifloaxetat



Xử lý huyền phù chứa hợp chất trung gian 69A (1g) trong metanol/nước (10:1, 33ml) bằng axit trifloaxetic (0,56ml, 7,24mmol) để thu được dung dịch trong suốt. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa *N*-bromosuxinimit (708mg, 3,98mmol) trong metanol (30ml) vào hỗn hợp trên ở 0°C và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Lọc lấy chất kết tủa tạo thành và làm khô trong chân không để thu được 700mg hợp chất nêu ở đề mục này (41% theo lý thuyết).

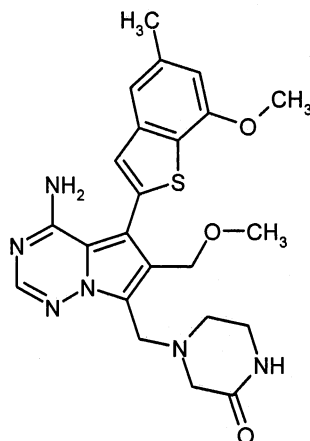
LC-MS (phương pháp 7): $R_t = 1,38$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 355/357$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7,90$ (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,58 (br, t, 2H), 3,50 (br, t, 2H) ppm.

Ví dụ điều chế:

Ví dụ 1

4-{[4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on



Phương pháp 1:

Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 13A (3g, 7,84mmol) trong metanol (87ml) bằng axit axetic (0,898ml, 15,68mmol), 2-oxopiperazin (1,17g, 11,76mmol) và natri triaxetoxibohydrua (4,98g, 23,53mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Các phần khác chứa 2-oxopiperazin (392mg, 3,9mmol) và natri triaxetoxibohydrua (3,3g, 15,68mmol) được thêm vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C qua đêm. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 40:1 → 10:1). Nghiền sản phẩm thu được trong metanol và lọc thu được 540mg (14% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Làm bay hơi nước cái metanol và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC gấp hai lần (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết và làm trung hoà bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà. Làm bay hơi dung môi axetonitril và chiết pha nước bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi thu được 395mg (13% theo lý thuyết) là mẻ thứ hai chứa hợp chất nêu ở đề mục này.

Phương pháp 2:

Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 21A (291mg, 0,82mmol) trong axit axetic (2,9ml) bằng dung dịch nước formaldehyt 37% (104μl, 1,39mmol) và 2-

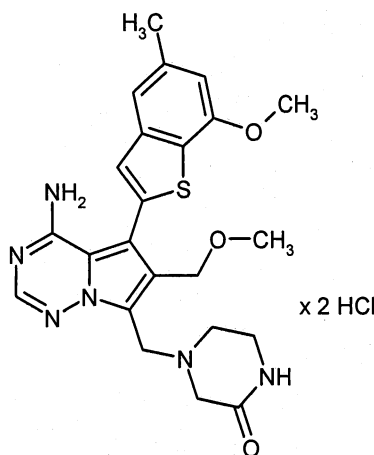
oxopiperazin (139mg, 1,39mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ và sau đó làm bay hơi. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 184mg (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,77$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,00$ (s, 1H), 7,73 (br, s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,15-3,08 (br, s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,64 (br, t, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 2

4-{[4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on dihydroclorua



Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 1 (100mg, 214μmol) trong 1,4-dioxan (2ml) bằng dung dịch 4M hydro clorua trong 1,4-dioxan (2ml, 8mmol). Làm bay hơi dung môi thu được 130mg (định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này.

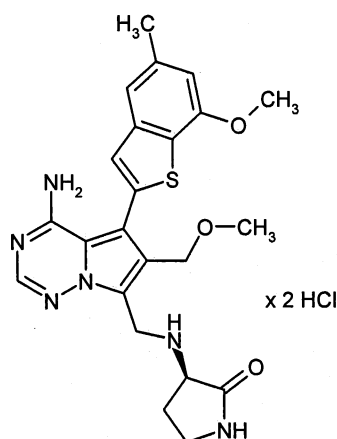
LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,79$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,39$ (br, s, 1H), 8,31-8,53 (br, s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,21-6,42 (br, s, 1H), 4,81 (br, s, 2H), 4,52

(br, s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,32-3,72 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 3

(3*R*)-3-({[4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}amino)pyrrolidin-2-on dihydroclorua



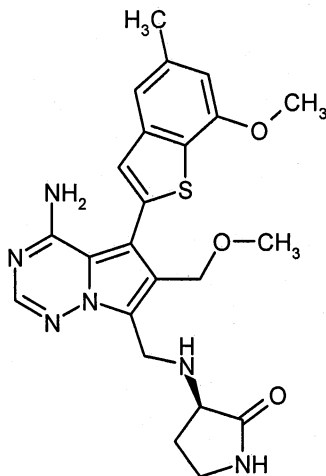
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 13A (520mg, 1,36mmol) trong metanol (15ml) và axit axetic (156μl, 2,7mmol) bằng (*R*)-3-aminopyrrolidin-2-on (503mg, 5,0mmol) và triaxetoxymethydrin (1,06g, 5,0mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó làm bay hơi. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) và làm khô thấp áp sản phẩm thu được theo cách này từ dung dịch 4M hydro clorua trong 1,4-dioxan thu được 272mg (36% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,70$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,62 (br, s, 1H), 9,46 (br, s, 1H), 8,56-8,22 (br, s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54-6,12 (br, s, 1H), 4,89-4,65 (m, 2H), 4,58-4,46 (m, 2H), 4,17-4,07 (br, s, 1H, chồng lên đỉnh nước), 3,96 (s, 3H), 3,36-3,16 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 4

(3*R*)-3-([4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl} amino)pyrolidin-2-on



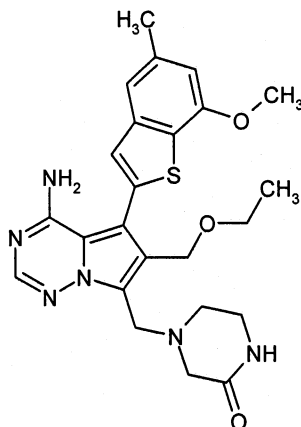
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 13A (2,0g, 5,2mmol) trong metanol (58ml) và axit axetic (0,6ml) bằng (*R*)-3-aminopyrolidin-2-on (785mg, 7,8mmol) và triaxetoxibohydrua (3,32g, 15,6mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau thời gian này, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và chiết ba lần bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột hai lần trên silicagel (điclometan/metanol từ 40:1 đến 10:1) để thu được 957mg (37% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,72$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,01$ (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,24-3,04 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 5

4-{[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on



Phương pháp 1:

Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (2g, 5,05mmol) trong THF (100ml) ở 0°C bằng 2-oxopiperazin (1,01g, 10,1mmol), natri triaxetoxibohydrua (1,07g, 5,04mmol) và axit axetic (0,29ml, 5,04mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 30 phút. Thêm bốn phần khác nữa chứa natri triaxetoxibohydrua (1,07g, 5,04mmol) và axit axetic (0,29ml, 5,04mmol) vào cứ mỗi lần cách nhau 30 phút và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút nữa ở 0°C, sau đó trong 25 phút ở 35°C và cuối cùng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng 10% dung dịch nước natri clorua và chiết hai lần bằng etyl axetat. Làm bay hơi các lớp hữu cơ gom lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel (điclometan/ metanol 95:5 → 90:10) thu được 360mg (17% theo lý thuyết) hợp chất được mô tả trong ví dụ 86 (xem dưới đây) và 1,82g hợp chất nêu ở đề mục này trong các phân đoạn riêng biệt. Tạo huyền phù sản phẩm nêu ở đề mục này trong etanol (20ml), đun hồi lưu trong 2 giờ và sau đó làm mát đến 15°C. Lọc lấy chất rắn và rửa bằng etanol thu được 1,63g (67% theo lý thuyết) hợp chất tinh khiết được nêu ở đề mục này.

Phương pháp 2:

Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 13 (930mg, 1,9mmol) trong điclometan (18ml) bằng thionyl clorua (210μl, 2,8mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong etanol (18ml) và xử lý bằng DIPEA (670μl, 3,8mmol). Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 2 giờ và sau đó làm

bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 98:2 → 90:10). Nghiền sản phẩm thu được theo cách này trong hỗn hợp axetonitril/đietylete và lọc. Dịch lọc được làm bay hơi, và tinh chế lại phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 98:2 → 90:10). Một lần nữa, nghiền sản phẩm thu được theo cách này trong axetonitril/đietylete và lọc. Quy trình này được lặp lại thêm một lần nữa. Gôm ba mẻ chứa chất rắn thu được theo cách này, nghiền trong axetonitril/đietylete một lần nữa và cuối cùng lọc để thu được 600mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phương pháp 3:

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 22A (720mg, độ tinh khiết 89%, 1,74mmol) trong axit axetic (10ml) bằng piperazin-2-on (261mg, 2,61mmol) ở 60°C. Thêm 37% dung dịch nước formaldehyt (260μl, 3,48mmol) vào hỗn hợp này theo ba phần lần lượt sau 0, 3 và 12 giờ và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong tổng số 24 giờ. Sau đó, loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và phân bố phần cặn giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong hỗn hợp gồm metanol và điclometan, hấp phụ vào đất diatomit, làm khô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (gradient từ 0 đến 6% metanol/điclometan). Gôm các phân đoạn sản phẩm, làm bay hơi và tinh chế lại bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 30 đến 50% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Gôm các phân đoạn sản phẩm lại lần nữa, pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi thu được 281mg (31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

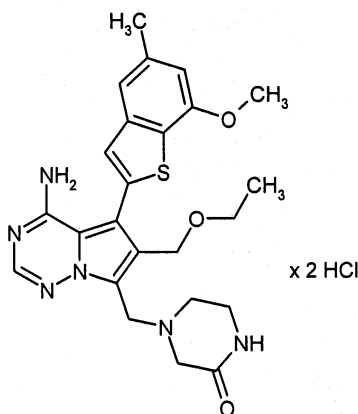
LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,86$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,01$ (s, 1H), 7,8-8,05 (br, s, 1H), 7,74 (br, s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,6-5,9 (br, s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (s, 2H),

3,94 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,63-2,69 (br, s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,07 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 6

4-{[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on dihydroclorua



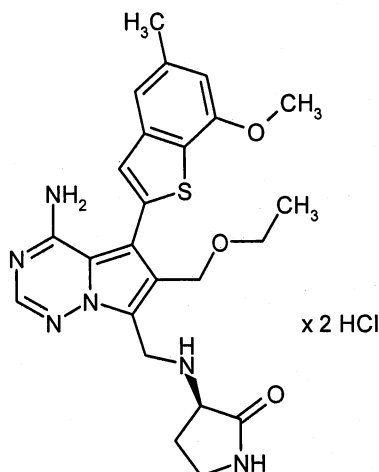
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (60mg, độ tinh khiết 69%, 104 μ mol) trong metanol (6ml) bằng 2-oxopiperazin (22mg, 209 μ mol), natri xyanobohydrua (33mg, 522mmol) và axit axetic (12 μ l, 209 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 16 giờ và sau đó lọc. Phần dịch lọc và phần cặn được tinh chế riêng rẽ bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 40 đến 60% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm, pha loãng bằng dung dịch 1M axit clohydric (3ml) và làm bay hơi đến khô thu được 46mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,87 phút; MS (ESI dương): m/z = 481 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (br, s, 1H), 8,31 (br, s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,13 (br, s, 1H), 4,80 (br, s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (br, s, 2H), 3,36-3,51 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 1,11 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 7

(3*R*)-3-({[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}amino)pyrolidin-2-on đihydroclorua



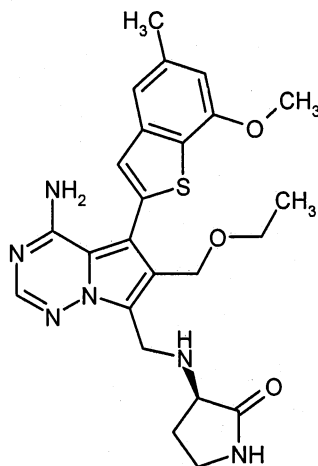
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (60mg, độ tinh khiết 69%, 104 μ mol) trong metanol (3ml) bằng (*R*)-3-aminopyrolidin-2-on (22mg, 209 μ mol), natri xyanobohydrua (33mg, 522 μ mol) và axit axetic (12 μ l, 209 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 4 giờ và sau đó lọc. Tinh chế phần dịch lọc bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 40 đến 60% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm, pha loãng bằng dung dịch 1M axit clohydric và làm bay hơi đến khô thu được 46mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESI dương): m/z = 481 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,58-9,75 (m, 1H), 9,33-9,54 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27-8,71 (br, s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,18-6,48 (br, s, 1H), 4,68-4,87 (m, 2H), 4,49-4,62 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 3,18-3,35 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 8

(3*R*)-3-({[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}amino)pyrolidin-2-on



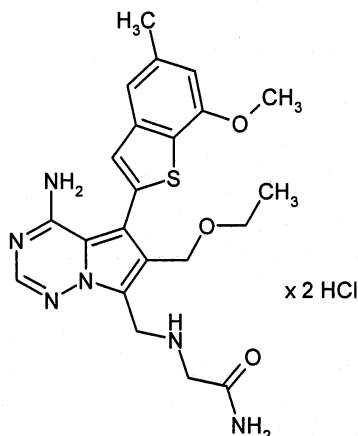
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (226mg, độ tinh khiết 75%, 428 μ mol) trong metanol (4ml) bằng (*R*)-3-aminopyrrolidin-2-on (85mg, 855 μ mol), natri xyanobohydrua (134mg, 2,14mmol) và axit axetic (49 μ l, 855 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau thời gian này, tách một cách trực tiếp hỗn hợp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 40 đến 60% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm, pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi đến khô thu được 180mg (88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESI dương): m/z = 481 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,8-8,1 (br, s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,6-5,9 (br, s, 1H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,04-4,23 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,05-3,23 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,08 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 9

*N*²-{[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}glycinamit dihydroclorua



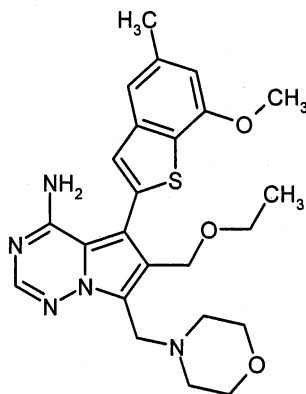
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (60mg, độ tinh khiết 69%, 104 μ mol) trong metanol (3ml) bằng glyxinamit hydroclorua (23mg, 209 μ mol), natri xyanobohydrua (32mg, 522mmol) và axit axetic (12 μ l, 209 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi lọc, phần dịch lọc được tách bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm, pha loãng bằng dung dịch axit clohydric 1M, làm bay hơi đến khô và gộp chung với phần cặn thu được từ bước lọc. Tinh chế lại nguyên liệu này bằng RP-HPLC điều chế hai lần (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm lại lần nữa, pha loãng bằng dung dịch 1M axit clohydric và làm bay hơi đến khô thu được 7,4mg (13% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,80 phút; MS (ESI dương): m/z = 455 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,33 (br, s, 2H), 9,05 (br, s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (br, s, 1H), 7,58 (br, s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (br, s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,65 (br, m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (br, m, 2H), 3,46 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 10

6-(Etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(morpholin-4-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



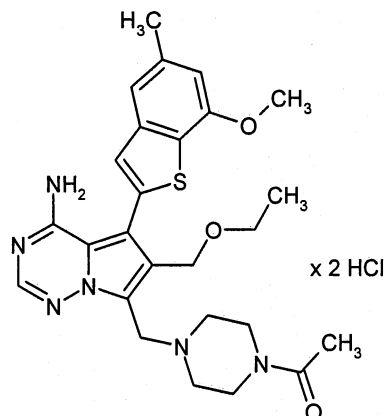
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (55mg, độ tinh khiết 73%, 101 μ mol) trong metanol (3ml) bằng morpholin (18mg, 202 μ mol), natri xyanobohydrua (19mg, 303mmol) và axit axetic (18 μ l, 304 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 18 giờ. Thêm lượng khác của morpholin (18mg, 202 μ mol), natri xyanobohydrua (19mg, 303mmol) và axit axetic (18 μ l, 304 μ mol) vào và tiếp tục khuấy ở 60°C trong 3 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng THF để hoà tan chất kết tủa và tách bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Tách rửa cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 32mg (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,78 phút; MS (ESI dương): m/z = 468 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,98 (s, 1H), 7,9 (br, s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,75 (br, s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 3,40 (q, 2H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 11

1-(4-{[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)etanon dihydroclorua



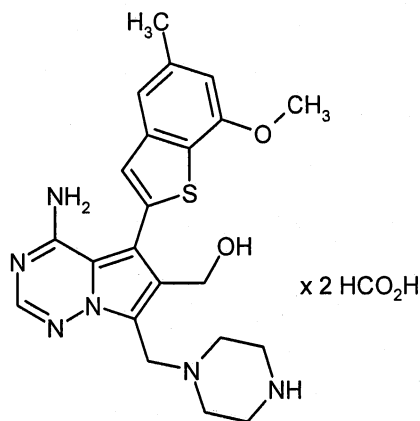
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (130mg, 0,328mmol) trong metanol (8ml) bằng *N*-axetylpipezazin (63mg, 0,492mmol), natri xyanobohydrua (103mg, 1,63mmol) và axit axetic (37 μ l, 0,655mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm 30mg, làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Làm khô lạnh sản phẩm thu được theo cách này từ 1,4-dioxan, sau đó hoà tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, làm bay hơi và làm khô lạnh lại lần nữa từ 1,4-dioxan. Tinh chế lại bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước), tiếp theo sắc ký cột hai lần trên silicagel (điclometan/metanol 98:2 $\rightarrow$ 4:1) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 49mg (18% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,82 phút; MS (ESI dương): m/z = 509 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác δ = 8,65-8,26 (br, s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53-6,05 (br, s, 1H), 4,75 (br, s, 2H), 4,56 (br, s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H, chồng lên đỉnh nước), 2,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,09 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 12

[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo-
[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metanol bis(formiat)



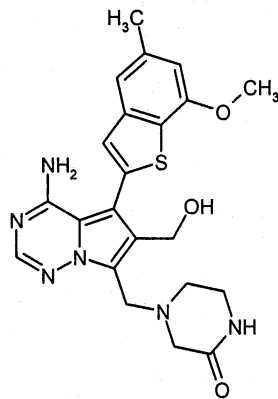
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (95mg, 152 μ mol) trong dung dịch 4M hydro clorua trong 1,4-dioxan (3,7ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 44mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,63 phút; MS (ESI dương): m/z = 439 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,28 (br, s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,50 (s, 2H, chồng lên đỉnh nước), 3,98 (s, 2H, chồng lên đỉnh nước), 3,95 (s, 3H, chồng lên đỉnh nước), 2,95-2,84 (m, 4H), 2,61-2,55 (m, 4H, chồng lên đỉnh DMSO), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 13

4-{[4-Amino-6-(hydroxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on



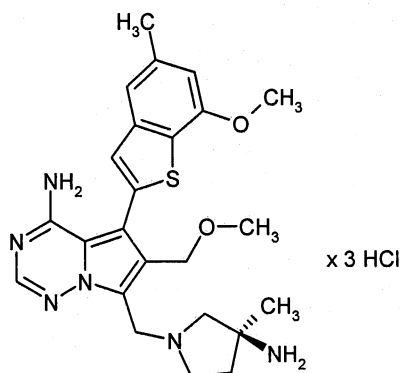
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 20A (1,34g, 3,96mmol) trong axit axetic (13,9ml) bằng 37% dung dịch nước formaldehyt (501 μ l, 6,6mmol) và 2-oxopiperazin (670mg, 6,6mmol). Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 98:2 $\rightarrow$ 90:10) thu được 942mg (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,67 phút; MS (ESI dương): m/z = 453 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,76 (br, s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,03 (br, s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 14

7- $\{[(3S)$ -3-Amino-3-methylpyrrolidin-1-yl]methyl $\}$ -6-(methoxymethyl)-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



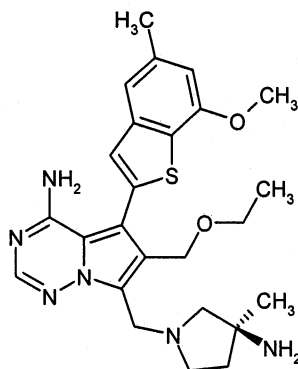
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 21A (100mg, 0,28mmol) trong axit axetic (1ml) bằng 37% dung dịch nước formaldehyt (25 μ l, 0,33mmol) và *tert*-butyl [(3*S*)-3-methylpyrrolidin-3-yl]carbammat (Yoshida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44 (7), 1376-1386; 67mg, 0,33mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó làm bay hơi. Phần cặn được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà, và thêm kali cacbonat dạng rắn vào cho đến khi sự sinh khí không xảy ra nữa. Chiết pha nước ba lần bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4 M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế hai lần (đầu tiên Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước; sau đó Shield RP18, gradient từ 5 đến 50% metanol + 0,1% TFA trong nước/0,1% TFA trong nước). Làm khô lạnh sản phẩm thu được theo cách này từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 14mg (8% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,67$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,50$ -8,22 (br, s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,36-6,01 (br, s, 1H), 4,88 (br, s, 2H), 4,56 (br, s, 2H), 3,96 (s, 3H, chồng lên đỉnh nước), 3,26 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,52 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 15

7-{[(3*S*)-3-Amino-3-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



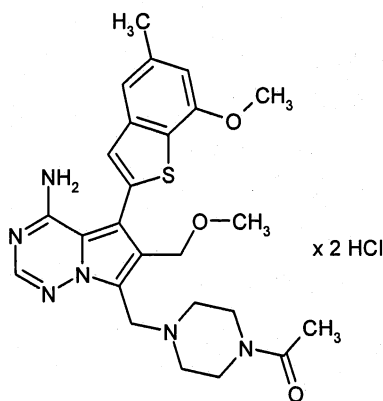
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (100mg, 271 μ mol) trong axit axetic (1ml) bằng 37% dung dịch nước formaldehyt (24 μ l, 326 μ mol) và *tert*-butyl [(3*S*)-3-methylpyrrolidin-3-yl]carbamate (Yoshida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44 (7), 1376-1386; 65mg, 326 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm lượng khác 37% dung dịch nước formaldehyt (10 μ l, 136 μ mol) và *tert*-butyl [(3*S*)-3-methylpyrrolidin-3-yl]carbamate (27mg, 136 μ mol) vào và tiếp tục khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi làm bay hơi, phân bố phần cặn giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà. Thêm chất rắn kali cacbonat vào cho đến khi sự sinh khí không xảy ra nữa. Chiết pha nước ba lần bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat, làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 24mg (18% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,70 phút; MS (ESI dương): m/z = 481 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác δ = 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,90 (br, s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (q, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,14-1,05 (m, 3H) ppm.

Ví dụ 16

1-(4-{[4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)etanon đihydroclorua



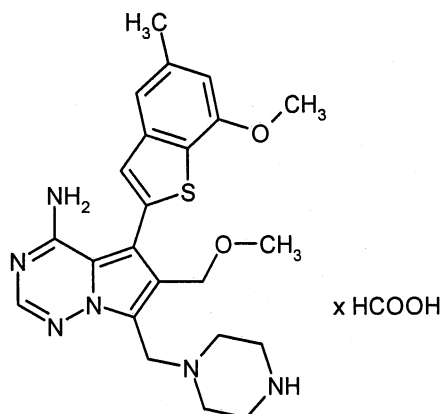
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 21A (50mg, 141 μ mol) trong axit axetic (1ml) bằng 37% dung dịch nước formalđehyt (4,6 μ l, 169 μ mol) và *N*-axetylpipezazin (21,6mg, 169 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 75°C trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phân cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Sự làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 34mg (39% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,78$ phút; MS (ESIđương): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,70-8,35$ (br, s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,61-6,19 (br, s, 1H), 4,74 (br, s, 2H), 4,54 (br, s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 17

6-(Metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin formiat



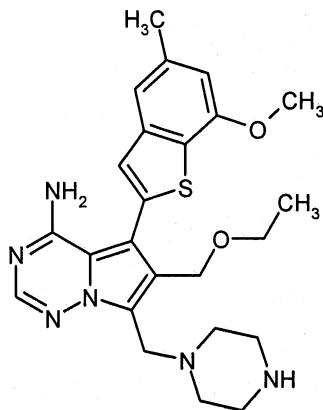
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (110mg, 204 μ mol) trong điclorometan (2,2ml) bằng thionyl clorua (29 μ l, 408 μ mol) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong metanol (2,2ml) và xử lý bằng DIPEA (39 μ l, 224 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 1 giờ và sau đó làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2,2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 44,9mg (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,73 phút; MS (ESI dương): m/z = 453 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,28 (br, s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,00-3,90 (m, 5H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 18

6-(Etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



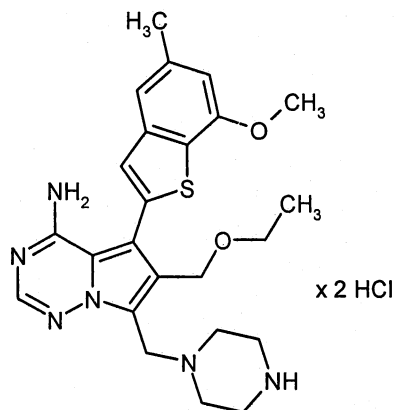
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (80mg, 317 μ mol) trong diclometan (2ml) bằng thionyl clorua (22 μ l, 297 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong etanol (2ml) và xử lý bằng DIPEA (28 μ l, 163 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 1 giờ và sau đó làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 35mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,82 phút; MS (ESI dương): m/z = 467 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác δ = 8,09 (br, s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,50 (br, s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (q, 2H, chồng lên đỉnh nước), 2,45 (s, 3H), 1,05 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 19

6-(Etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin dihydroclorua



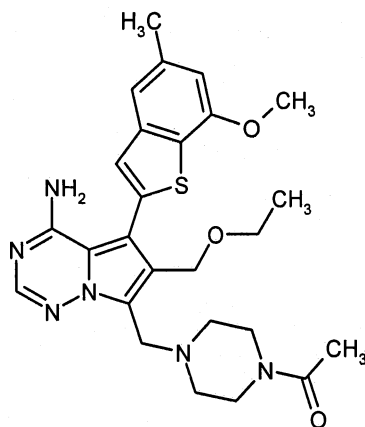
Khuấy dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 18 (50mg, 107 μ mol) trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (1ml) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Sau khi làm bay hơi, thu được 55mg (93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESI dương): m/z = 467 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác δ = 8,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,76 (br, s, 2H), 4,60 (br, s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,09 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 20

1-(4-{[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)etanon



Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 18 (70mg, 150 μ mol) trong điclorometan (2ml) và THF (0,8ml) bằng axetyl clorua (21 μ l, 300 μ mol) và natri cacbonat (127mg,

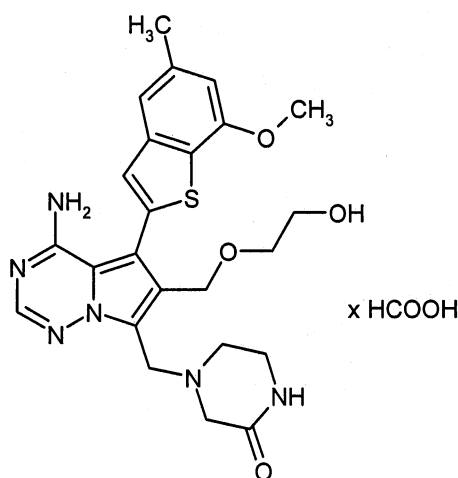
1,2mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 27mg (31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,77$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,98$ (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,45-3,36 (m, 6H), 2,48-2,38 (m, 7H, xếp chồng với DMSO peak), 1,97 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 21

4-({4-Amino-6-[(2-hydroxyetoxy)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl}metyl)piperazin-2-on formiat



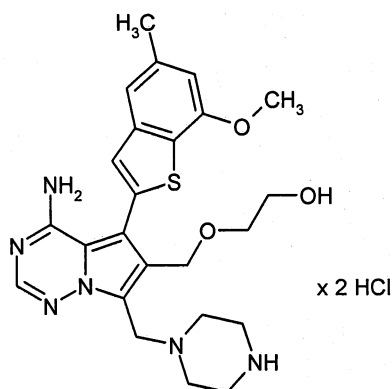
Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 13 (60mg, 132 μ mol) trong diclometan (2ml) bằng thionyl clorua (14 μ l, 198 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong etylen glycol (500 μ l) và khuấy ở 100°C trong 90 phút. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 34mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,69$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 497$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (br, s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H, chồng lên đỉnh nước), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 22

2-{[4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methoxy}etanol dihydroclorua



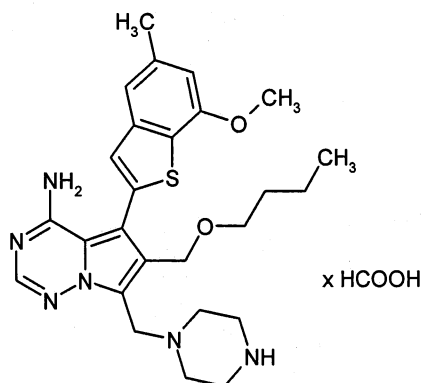
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (100mg, 185 μmol) trong điclorometan (4ml) bằng thionyl clorua (27 μl , 371 μmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong etylen glycol/THF (2:1, 1,5ml) và khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước), tiếp theo sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/metanol + 0,1% amoniac trong nước 98:2 $\rightarrow$ 90:10). Sự làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 67mg (64% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,66 phút; MS (ESI dương): m/z = 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,81-3,49 (m, 12H), 2,50 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 23

6-(Butoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin formiat



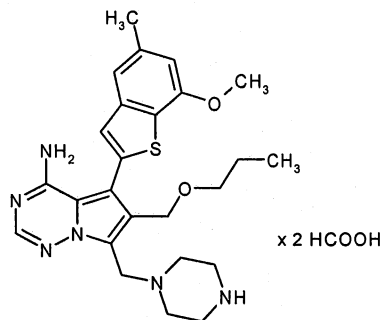
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (100mg, 185 μ mol) trong điclorometan (2ml) bằng thionyl clorua (27 μ l, 371 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong 1-butanol (2ml) và gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 22mg (24% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,82$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,29$ (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,90-2,79 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,80 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 24

5-(7-Metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-6-(propoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin bis(formiat)



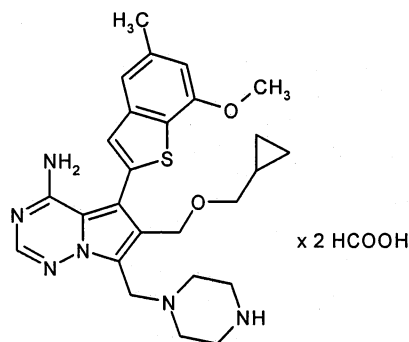
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (100mg, 185 μ mol) trong điclorometan (2ml) bằng thionyl clorua (27 μ l, 371 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong 1-propanol (2ml), xử lý bằng DIPEA (48 μ l, 278 μ mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 15mg (16% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,78 phút; MS (ESI dương): m/z = 481 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,26 (br, s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,87-2,79 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 2H), 0,81 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 25

6-[(Xcyclopropylmethoxy)methyl]-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin bis(formiat)



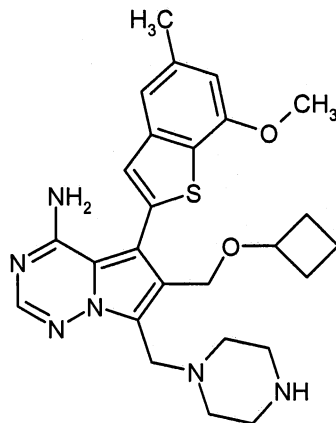
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (100mg, 185 μ mol) trong điclorometan (2ml) bằng thionyl clorua (27 μ l, 371 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong xyclopropylmetanol (2ml), xử lý bằng DIPEA (48 μ l, 278 μ mol) và khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 29mg (30% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,78$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 493$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,28$ (br, s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,95-2,83 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,15-0,08 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 26

6-[(Xcyclobutyloxy)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



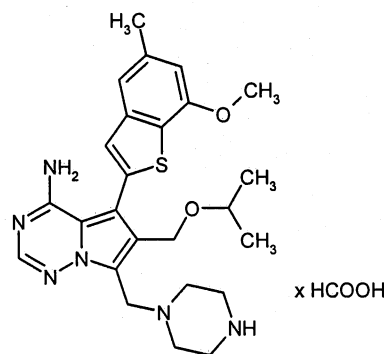
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (85mg, 157 μ mol) trong điclorometan (1,7ml) bằng thionyl clorua (23 μ l, 315 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong xyclobutanol (1,7ml), xử lý bằng DIPEA (41 μ l, 236 μ mol) và khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (1,7ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 23mg (28% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,82 phút; MS (ESI dương): m/z = 493 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,06-3,86 (m, 6H), 3,14-2,97 (m, 4H), 2,80-2,62 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 27

6-(Isopropoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-yl-metyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin formiat



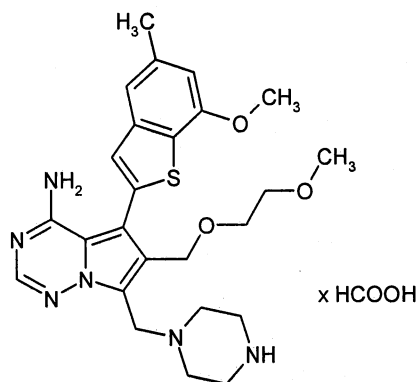
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (65mg, 120 μ mol) trong điclorometan (1,3ml) bằng thionyl clorua (17 μ l, 241 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong 2-propanol (1,3ml), xử lý bằng DIPEA (23 μ l, 132 μ mol) và khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Thêm tiếp DIPEA (23 μ l, 132 μ mol) vào và lại khuấy hỗn hợp lần nữa ở 70°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm phần khác DIPEA (63 μ l, 362 μ mol) vào và tiếp tục khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (1,3ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 23mg (34% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,74 phút; MS (ESI dương): m/z = 481 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,57 (m, 1H, chồng lên đỉnh nước), 2,88-2,78 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,04 (d, 6H) ppm.

Ví dụ 28

6-[(2-Metoxyetoxy)metyl]-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin formiat



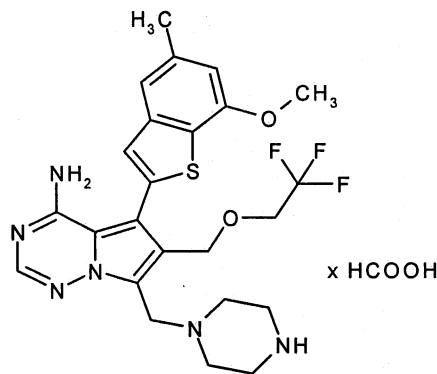
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (100mg, 185 μ mol) trong điclorometan (2ml) bằng thionyl clorua (27 μ l, 371 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong 2-metoxyetanol (2ml), xử lý bằng DIPEA (35 μ l, 204 μ mol) và khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M hydro clorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 50mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,75 phút; MS (ESI dương): m/z = 497 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,26 (br, s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H, chồng lên đỉnh nước), 3,44-3,37 (m, 2H, chồng lên đỉnh nước), 3,20 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 4H), 2,61-2,54 (m, 4H, chồng lên đỉnh DMSO), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 29

5-(7-Metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-6-[(2,2,2-triflo-etoxy)metyl]pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin formiat



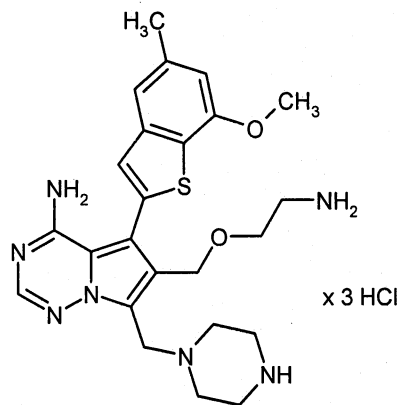
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (100mg, 185 μ mol) trong điclorometan (2ml) bằng thionyl clorua (27 μ l, 371 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong 2,2,2-trifloetanol (2ml), xử lý bằng DIPEA (35 μ l, 204 μ mol) và khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Thêm tiếp DIPEA (35 μ l, 204 μ mol) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 23mg (23% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,79 phút; MS (ESI dương): m/z = 521 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,28 (br, s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,85-2,75 (m, 4H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 30

6-[(2-Aminoethoxy)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



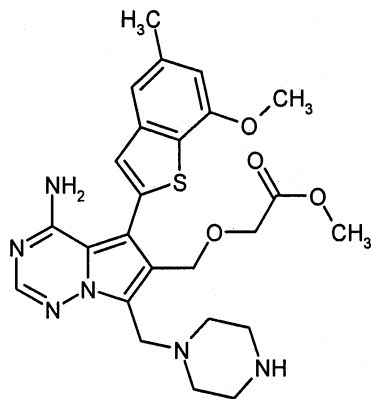
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (150mg, 278 μ mol) trong điclorometan (5ml) bằng thionyl clorua (40 μ l, 556 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong THF (0,5ml) và xử lý bằng *tert*-butyl (2-hydroxyetyl)carbamate (1ml) và DIPEA (242 μ l, 1,39mmol). Khuấy hỗn hợp ở 100°C qua đêm. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào 1,4-dioxan (10ml), xử lý bằng dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Tinh chế tiếp bằng RP-HPLC điều chế (Shield RP18, 25% axetonitril/75% 0,01% TFA trong nước) tiếp theo làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 10mg (6% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,58 phút; MS (ESI dương): m/z = 482 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8,12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,52-3,46 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 4H), 3,07 (t, 2H), 2,51 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 31

Metyl {[4-amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methoxy}axetat



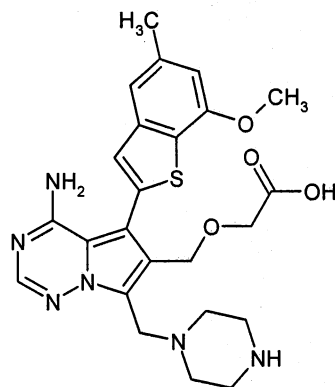
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (50mg, 92 μ mol) trong điclorometan (2ml) bằng thionyl clorua (13 μ l, 186 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong metylglycolat (1ml), xử lý bằng DIPEA (80 μ l, 464 μ mol) và khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào điclorometan (1,6ml), xử lý bằng axit trifloaxetic (400 μ l, 5,19mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, làm bay hơi hỗn hợp, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Làm trung hoà các phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục này bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong nước, và chiết hỗn hợp ba lần bằng điclorometan. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên natri sulfat và làm bay hơi thu được 21mg (43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,72 phút; MS (ESI dương): m/z = 511 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,81-2,69 (m, 4H), 2,48-2,39 (m, 7H) ppm.

Ví dụ 32

Axit {[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metoxy}axetic



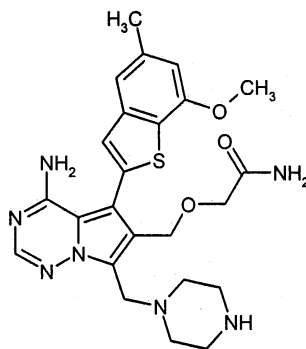
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 24A (200mg, 327 μ mol) trong THF (14ml) bằng dung dịch nước lithi hydroxit 2,5M (16ml) và khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm 27mg. Chiết pha nước hai lần bằng THF và làm bay hơi các pha hữu cơ gom lại. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan và tinh chế lại bằng RP-HPLC điều chế (XBridge C18, gradient từ 5 đến 95% axetonitril/0,1% dung dịch nước amoni hydroxit) thu được 13mg (7% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,69 phút; MS (ESI dương): m/z = 497 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,00 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,99-2,89 (m, 4H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 33

2-{[4-Amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-yl)metyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metoxy}axetamit



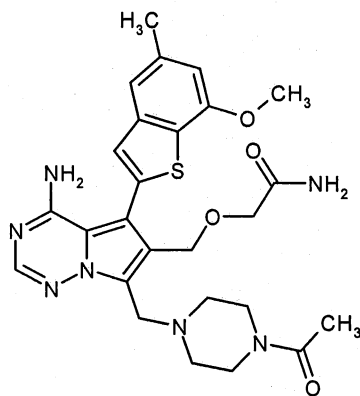
Xử lý hợp chất trung gian 24A (200mg, 327 μ mol) bằng dung dịch 7M chứa amoniac trong metanol (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm 20mg, và làm bay hơi dung môi. Xử lý phần cặn bằng dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế tiếp theo bằng RP-HPLC điều chế (đầu tiên Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước; sau đó XBridge C18, gradient từ 5 đến 95% axetonitril/0,1% dung dịch nước amoni hydroxit) thu được 5,5mg (3% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,69$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 496$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,14$ -7,59 (br, s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,73-2,66 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 4H) ppm.

Ví dụ 34

2-({7-[(4-Axetyl piperazin-1-yl)metyl]-4-amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl}metoxy)axetamit



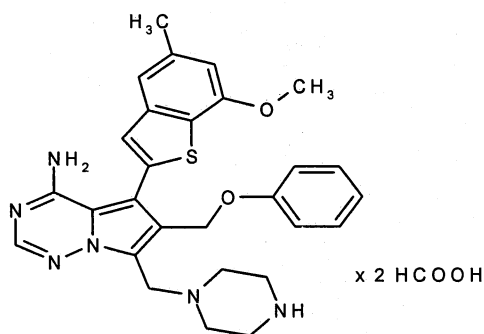
Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 33 (105mg, 68% tinh khiết, 144 μ mol) trong THF/điclorometan (1:2,5, 3,9ml) bằng natri cacbonat (179mg, 1,6mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm axetyl clorua (30 μ l, 424 μ mol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó dập tắt phản ứng bằng metanol (2ml) và làm bay hơi. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 30mg (85% tinh khiết, 34% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,67 phút; MS (ESI dương): m/z = 538 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,96 (s, 5H), 3,80 (s, 2H), 3,43-3,36 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 7H), 1,97 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 35

5-(7-Metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-(phenoxymetyl)-7-(piperazin-1-yl-metyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin bis(formiat)



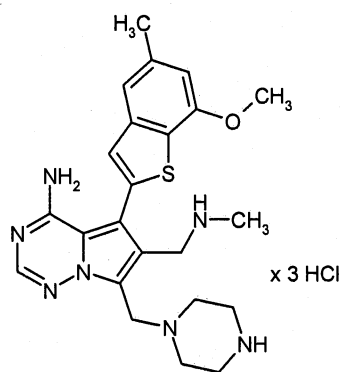
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 23A (100mg, 185 μ mol) trong diclometan (2ml) bằng thionyl clorua (27 μ l, 371 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong THF (2ml), xử lý bằng phenol (174mg, 1,85mmol) và DIPEA (48 μ l, 278 μ mol) và khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Thêm lượng khác phenol (174mg, 1,85mmol) và DIPEA (64 μ l, 371 μ mol) vào và tiếp tục khuấy ở 70°C qua đêm. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi và tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 8mg (8% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,84 phút; MS (ESI dương): m/z = 515 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,26 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,93 (s, 5H), 2,78-2,71 (m, 4H), 2,42 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 36

5-(7-Metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-[(metylaminometyl)-7-(piperazin-1-yl-metyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



Xử lý hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μ mol) trong THF (3ml) bằng axit axetic (32 μ l, 559 μ mol), dung dịch 2M chứa metylamin trong THF (698 μ l, 1,39mmol) và natri triaxetoxibohydrua (296mg, 1,39mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2 giờ và

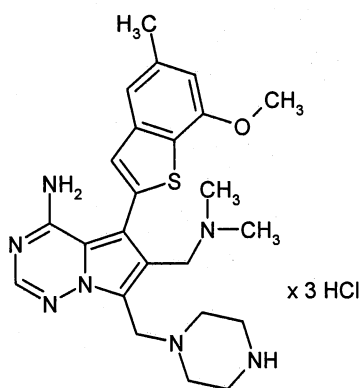
sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (1,87ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Sự làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 79mg (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,56$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 452$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 8,17$ (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 37

6-[(Đimetylaminometyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μ mol) trong THF (3ml) bằng axit axetic (32 μ l, 559 μ mol), dung dịch 2M chứa đimetylamin trong THF (698 μ l, 1,39mmol) và natri triaxetoxibohydrua (296mg, 1,39mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (1,88ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Làm khô lạnh từ dung dịch

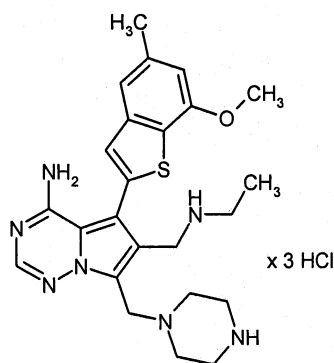
4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 83mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,50$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 466$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 8,17$ (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,47-3,36 (m, 4H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,80 (s, 6H), 2,51 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 38

6-[(Etylamino)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-yl-metyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 25A (60mg, 111,8 μ mol) trong THF (1ml) bằng dung dịch 2M chứa etylamin trong THF (83 μ l, 167 μ mol), natri triaxetoxybohydrua (118mg, 559 μ mol) và axit axetic (83 μ l, 167 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 90 phút. Thêm tiếp lượng khác dung dịch 2M etylamin (83 μ l, 167 μ mol) và natri triaxetoxybohydrua (71mg, 335 μ mol) vào và tiếp tục khuấy ở 60°C trong 2 giờ nữa. Sau khi làm bay hơi, hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (3ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan. Tinh chế lại bằng RP-HPLC điều chế (Sunfire C18, 20% axetonitril/80% 0,02% TFA trong nước) và làm khô lạnh lại từ dung dịch 4M chứa

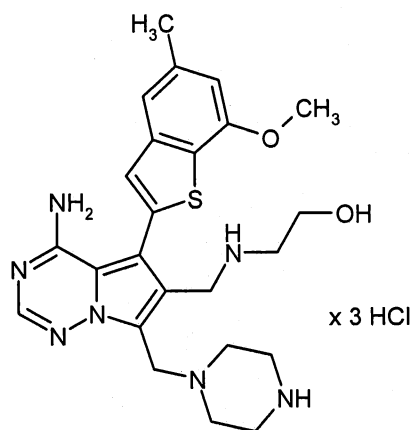
hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 19mg (29% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,56$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 466$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 8,14$ (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,45 (s, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,45-3,32 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 4H), 2,99 (q, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 39

2-([4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methyl)amino)etanol trihydroclorua



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μ mol) trong THF (3ml) bằng 2-aminoetanol (84 μ l, 1,39mmol), natri triaxetoxibohydrua (296mg, 1,39mmol) và axit axetic (32 μ l, 559 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (1,87ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 140mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,54$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 482$ ($M+H$)⁺

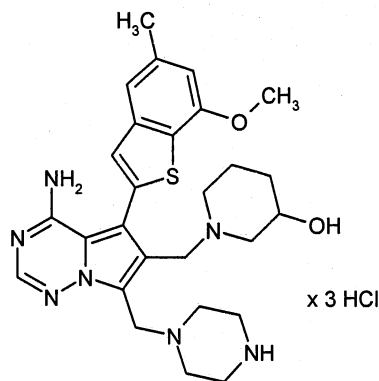
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,15$ (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,19-3,12 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 4H), 2,51 (s, 3H) ppm.

Quy trình chung đối với các phản ứng oxy hoá khử với hợp chất trung gian 25A (GP1):

Xử lý dung dịch 0,1M chứa hợp chất trung gian 25A trong THF bằng 5 đương lượng thành phần amin tương ứng, 5 đương lượng natri triaxetoxymetane và 2 đương lượng axit axetic. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi. Khuấy dung dịch 0,15M chứa phần cặn thu được theo cách này trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ phòng trong 1 đến 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn như được mô tả dưới đây.

Ví dụ 40

rac-1-{[4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methyl}piperidin-3-ol trihydroclorua



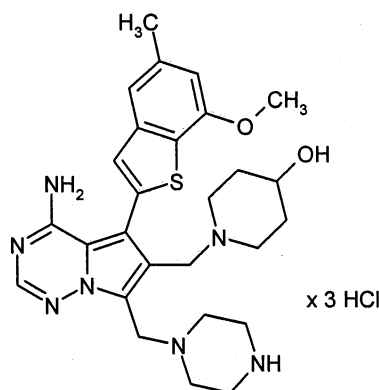
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μmol) được cho phản ứng với 3-hydroxypiperidin (141mg, 1,39mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 178mg (định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,54$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 522$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 8,16 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,66-4,16 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,55-2,71 (m, 11H), 2,51 (s, 3H), 1,96-1,42 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 41

1-{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperidin-4-ol trihydroclorua



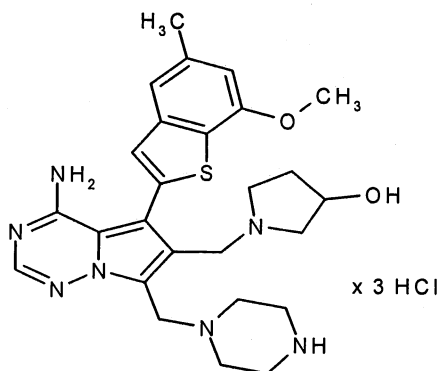
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μmol) được cho phản ứng với 4-hydroxypiperidin (141mg, 1,39mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 162mg (91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,48 phút; MS (ESI dương): m/z = 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 8,16 (s, 1H), 7,58 (br, s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,67-4,48 (m, 4H), 4,04 (s, 4H), 3,59-2,78 (m, 12H), 2,51 (s, 3H), 2,14-1,38 (m, 4H) ppm.

Ví dụ 42

rac-1-{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}pyrrolidin-3-ol trihydroclorua



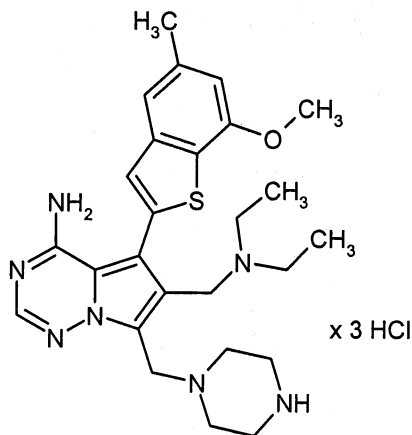
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μ mol) được cho phản ứng với 3-hydroxypyrolidin (113 μ l, 1,39mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 148mg (85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,46$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 508$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 8,18$ (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,71-4,30 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,70-2,95 (m, 12H), 2,51 (s, 3H), 2,32-2,14 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 43

6-[(Diethylamino)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-yl-metyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



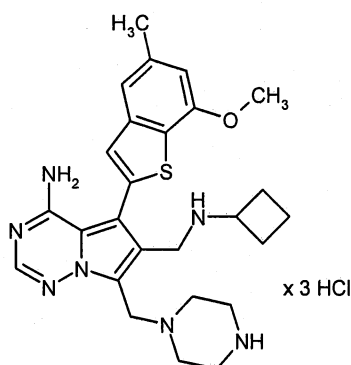
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μ mol) được cho phản ứng với diethylamin (144 μ l, 1,39mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/ 0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 127mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,55 phút; MS (ESI dương): m/z = 494 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8,19 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,47-3,35 (m, 4H), 3,29-3,00 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 1,07 (t, 6H) ppm.

Ví dụ 44

6-[(Xyclobutylamino)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



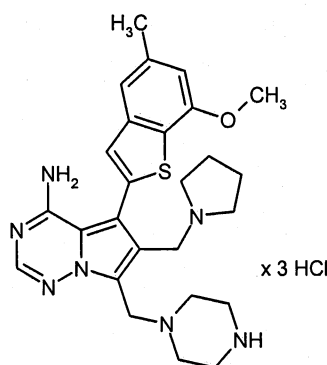
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μ mol) được cho phản ứng với xyclobutylamin (119 μ l, 1,39mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 127mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,58 phút; MS (ESI dương): m/z = 492 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 4H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,81-1,62 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 45

5-(7-Metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



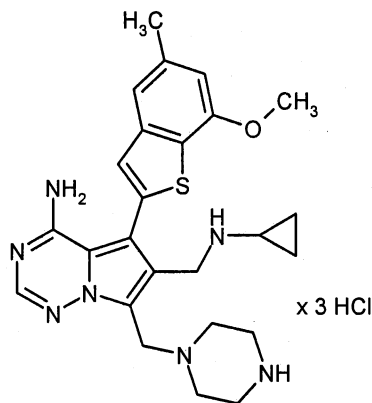
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (150mg, 279 μmol) được cho phản ứng với pyrrolidin (116 μl , 1,39mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/ 0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 112mg (64% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,54 phút; MS (ESI dương): m/z = 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 8,19 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,70-4,61 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 6H), 3,35-3,26 (m, 4H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,97-1,83 (m, 4H) ppm.

Ví dụ 46

6-[(Xyclopropylamino)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



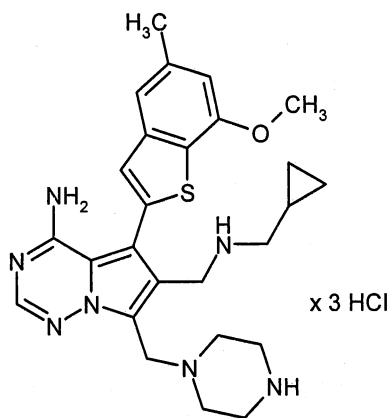
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (200mg, 372 μ mol) được cho phản ứng với xyclopropylamin (129 μ l, 1,86mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 140mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,42$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 478$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 8,16$ (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,19-3,07 (m, 4H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,75-0,64 (m, 4H) ppm.

Ví dụ 47

6-{[(Xyclopropylmetyl)amino]metyl}-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



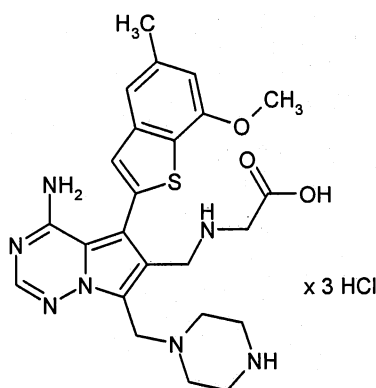
Theo GP1, hợp chất trung gian 25A (200mg, 372 μ mol) được cho phản ứng với xyclopropylmetylamin (161 μ l, 1,86mmol). Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 163mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,60 phút; MS (ESI dương): m/z = 492 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8,14 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 4H), 2,86 (d, 2H), 2,50 (s, 3H), 0,89-0,76 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,23-0,14 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 48

N-{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl} glyxin trihydroclorua



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 25A (161mg, 300 μ mol) trong THF (3,2ml) bằng axit 2-aminoaxetic (112mg, 1,5mmol), natri triaxetoxibohydrua (317mg, 1,5mmol) và axit axetic (34 μ l, 600 μ mol). Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong

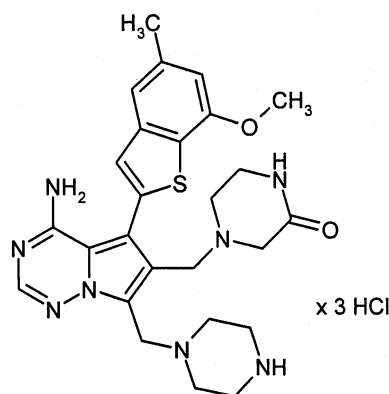
nước). Làm khô lạnh tiếp theo từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 18mg (9% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,63$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 496$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 8,14$ (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 4H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,50 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 49

4-{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on trihydroclorua

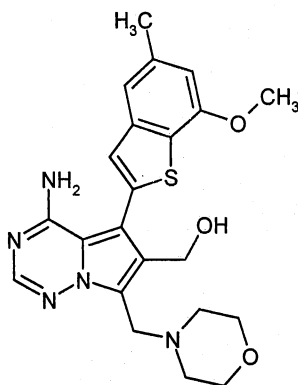


Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 27A (220mg, 354 μ mol) trong dung dịch 4M hydro clorua trong 1,4-dioxan (2ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, làm bay hơi hỗn hợp thu được 235mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,60$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 521$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 50

[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(morpholin-4-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metanol

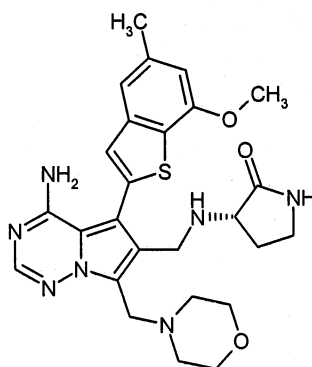


Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 20A (500mg, độ tinh khiết 87%, 1,28mmol) và 4-metylenmorpholin-4-ium clorua (347mg, 2,56mmol) trong DMF (28ml) ở 70°C trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và dung dịch nước natri clorua bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ bằng magie sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 710mg (độ tinh khiết 78%, 99% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,65$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 440$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 51

(3*S*)-3-({[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(morpholin-4-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}amino)pyrolidin-2-on



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 33A (65mg, 149μmol) trong metanol (2ml) bằng (3*S*)-3-aminopyrrolidin-2-on (45mg, 446μmol), natri xyanobohydrua (47mg, 743μmol) và axit axetic (26μl, 446μmol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, tách hỗn hợp thu được bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40%

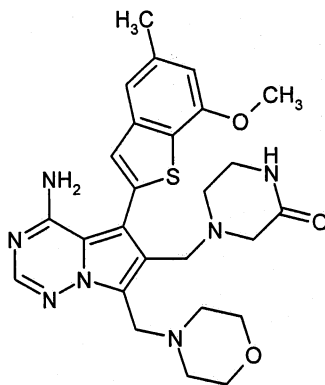
axetonitril/0,2% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 49mg (63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,71$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 522$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,96$ (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,5-8,1 (br, s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,4-6,0 (br, s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,50-3,66 (m, 4H), 3,06-3,19 (m, 3H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,61 (t, 1H), 2,45 (t, 3H), 2,38-2,44 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 52

4-{[4-Amino-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(morpholin-4-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on



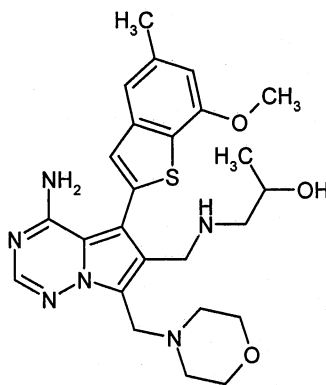
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 33A (65mg, 149 μ mol) trong metanol (2ml) bằng 2-oxopiperazin (45mg, 446 μ mol), natri xyanobohydrua (47mg, 743 μ mol) và axit axetic (26 μ l, 446 μ mol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, tách hỗn hợp thu được bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 41mg (53% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,70$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 522$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,97$ (s, 1H), 7,67 (br, s, 1H), 7,55-8,05 (br, s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,29-5,88 (br, s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 3,00-3,06 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 53

rac-1-({[4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(morpholin-4-ylmethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methyl}amino)propan-2-ol



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 33A (64mg, 146 μ mol) trong metanol (2ml) bằng *rac*-1-aminopropan-2-ol (33mg, 439 μ mol), natri xyanobohydrua (46mg, 731 μ mol) và axit axetic (25 μ l, 439 μ mol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, tách hỗn hợp thu được bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 42mg (57% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

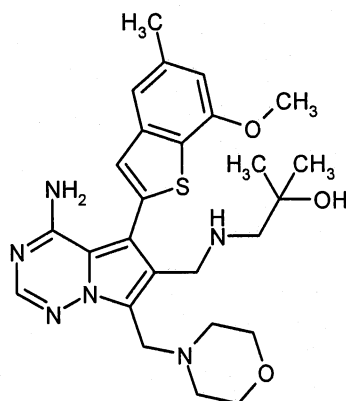
LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,63$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 497$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,96$ (s, 1H), 7,47-7,92 (br, s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,36-5,92 (br, s, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H),

3,64-3,75 (m, 2H), 3,49-3,61 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,47 (m, 4H), 2,31-2,38 (m, 2H), 0,97 (d, 3H) ppm.

Ví dụ 54

1-({[4-Amino-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(morpholin-4-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}amino)-2-metylpropan-2-ol



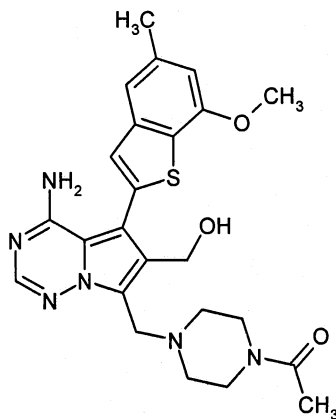
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 33A (80mg, 183 μ mol) trong metanol (2ml) bằng 1-amino-2-metylpropan-2-ol (34mg, 274 μ mol), natri xyanobohydrua (57mg, 914 μ mol) và axit axetic (21 μ l, 366 μ mol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, tách hỗn hợp thu được bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 29mg (31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,65 phút; MS (ESI dương): m/z = 511 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,50-8,02 (br, s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,4-6,0 (br, s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,51-3,58 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,46 (m, 4H), 2,33 (d, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 55

1-(4-{[4-Amino-6-(hydroxymethyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo-
[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-1-yl)etanon

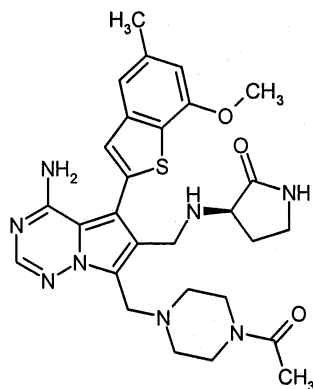


Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 20A (345mg, 1,01mmol) trong axit axetic (5ml) bằng 37% dung dịch nước formaldehyt (91 μ l, 1,22mmol) và 1-axetylpipezazin (160mg, 1,22mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 6 giờ và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong hỗn hợp gồm THF/1M dung dịch nước lithi hydroxit (1:1, 10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được gộp chung với hỗn hợp phản ứng của mẻ thử nghiệm 100mg, và thêm dung dịch nước amoni clorua bão hoà vào. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 678mg (độ tinh khiết 87%, 94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,71 phút; MS (ESI dương): m/z = 481 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 56

(3R)-3-[(7-{[4-Axetylpipezazin-1-yl]metyl}-4-amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]amino]pyrrolidin-2-on



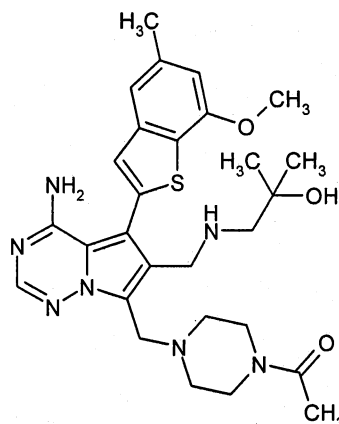
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 31A (80mg, 167 μ mol) trong metanol (1,4ml) bằng (3*R*)-3-aminopyrrolidin-2-on (21mg, 251 μ mol), natri xyanobohydrua (52mg, 836 μ mol) và axit axetic (19 μ l, 334 μ mol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, tách hỗn hợp thu được bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 46mg (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,70 phút; MS (ESI dương): m/z = 563 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93-8,24 (br, s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,75-6,07 (br, s, 1H), 4,21-4,37 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,56-3,66 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 4H), 3,11-3,27 (m, 4H), 2,47 (s, 4H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,95 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 57

1-(4-{[4-Amino-6-{[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]methyl}-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]methyl}piperazin-1-yl)etanon



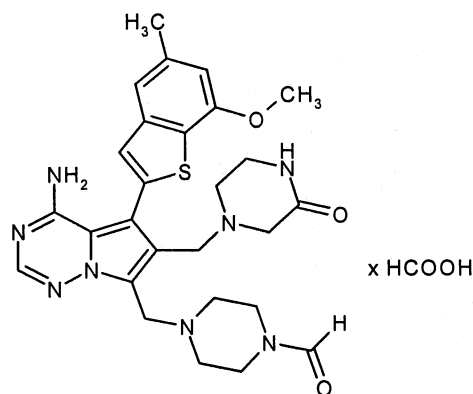
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 31A (80mg, 183 μ mol) trong metanol (2ml) bằng 1-amino-2-metylpropan-2-ol (31mg, 251 μ mol), natri xyanobohydrua (53mg, 836 μ mol) và axit axetic (19 μ l, 334 μ mol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, tách hỗn hợp thu được bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 29mg (31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,71 phút; MS (ESI dương): m/z = 552 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,59-8,02 (br, s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,45-5,93 (br, s, 1H), 4,13 (br, s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,37-3,44 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,43 (m, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 58

4-({4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-[(3-oxopiperazin-1-yl)-metyl]pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl}metyl)piperazin-1-carbaldehyt formiat



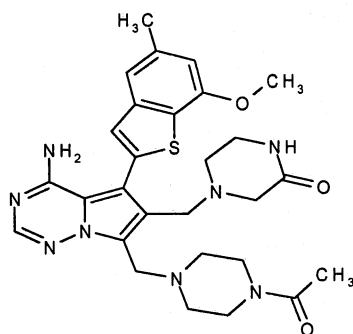
Khuấy anhydrit của axit axetic (498 μ l, 5,17mmol) và axit formic (237 μ l, 6,28mmol) đầu tiên 2 giờ ở 50°C và sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp bằng điclorometan (5,1ml), và thêm 1,16ml dung dịch này vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 49 (233mg, 370 μ mol) trong pyridin (89 μ l). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng metanol và sau đó làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 77mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,62$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 549$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,14$ (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,04 (br, t, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (br, t, 2H) ppm.

Ví dụ 59

4-({7-[(4-Axetylpiperazin-1-yl)methyl]-4-amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl}methyl)piperazin-2-on



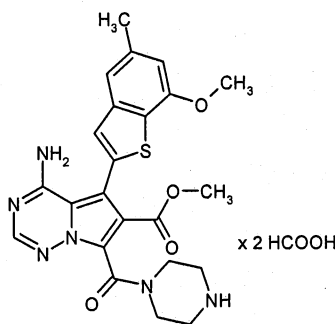
Xử lý huyền phù chứa hợp chất của ví dụ 49 (310mg, 522 μ mol) trong điclorometan/THF (2,5:1, 9,64ml) bằng natri cacbonat (442mg, 4,17mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm axetyl clorua (74 μ l, 1,04mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi dập tắt phản ứng bằng metanol, làm bay hơi hỗn hợp, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 133mg (45% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,69 phút; MS (ESI dương): m/z = 563 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ = 7,89 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,68-2,55 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 60

Metyl 4-amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylcacbonyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxylat bis(formiat)



Thêm (trimetylsilyl)diazometan (dung dịch 2M trong hexan, 15 μ l, 32 μ mol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 28A (15mg, 26 μ mol) trong hỗn hợp THF/metanol (5:1, 180 μ l), làm lạnh đến 0°C. Làm ấm một cách từ từ hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (0,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18,

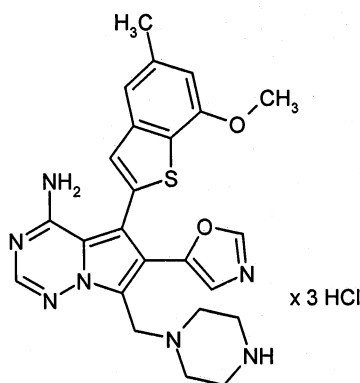
gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 4,8mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,66$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,17$ (s, 2H), 8,38-8,23 (br, s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71-5,58 (br, s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,60 (s, 3H, chồng lên đỉnh nước), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 61

5-(7-Metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-(1,3-oxazol-5-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



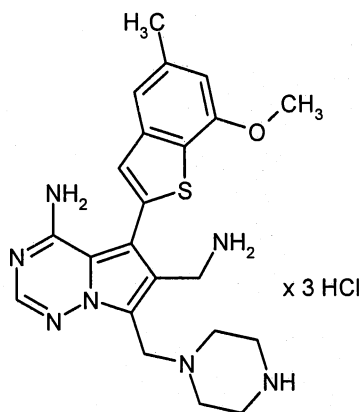
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 25A (100mg, 0,19mmol) trong metanol (3,33ml) bằng (4-toluensulfonyl)metylisoxyanua (36mg, 0,19mmol) và kali cacbonat (25mg, 186μmol). Đun hồi lưu hỗn hợp trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gộp chung với các hỗn hợp phản ứng từ ba mẻ thử nghiệm 30mg và làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế hai lần (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Tinh chế tiếp bằng sắc ký cột trên silicagel (điclometan/metanol 5:1 với 0,5% amoniac trong nước) và làm khô lạnh từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 75mg (34% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,69$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 476$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,40$ (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 62

6-(Aminometyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



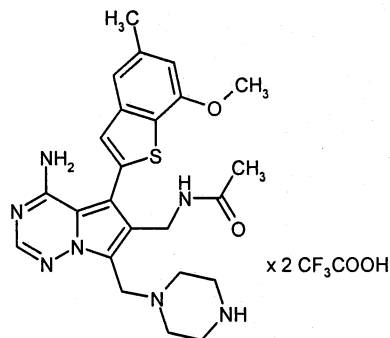
Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian 29A (76mg, 134 μ mol) và 10% Pd/C (60mg) trong dung dịch 0,5M chứa hydroclorua trong metanol (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong 1atm hydro. Sau đó, lọc hỗn hợp qua đất tảo cát, dịch lọc được làm bay hơi, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Làm khô lạnh sản phẩm thu được theo cách này từ dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 34mg (46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,55$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 438$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,24$ (br, s, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,63 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,47 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 63

N-{[4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methyl}axetamid bis(trifloaxetat)



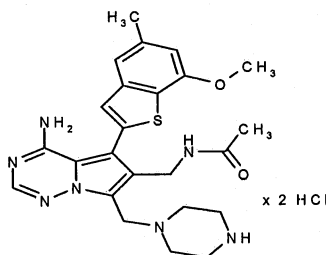
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 30A (210mg, 362 μ mol) trong diclometan (26ml) bằng axit trifloaxetic (5,2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi ở nhiệt độ trong phòng, tinh chế phân cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước) thu được 163mg (63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 3): R_t = 2,42 phút; MS (ESI dương): m/z = 480 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác δ = 9.00-8,75 (br, s, 1H), 8,30-8,16 (br, s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,32 (br, d, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40-2,98 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 1,77 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 64

N-{[4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methyl}axetamid dihydroclorua



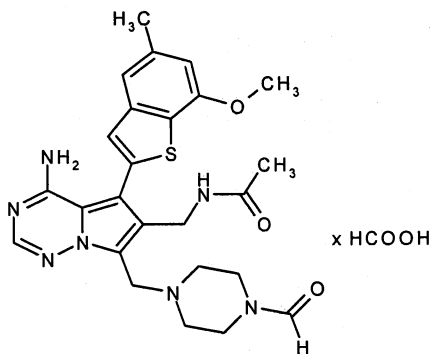
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 30A (80mg, 0,14mmol) trong điclometan (10ml) và axit trifloaxetic (2ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó làm bay hơi. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) và làm khô lạnh từ hỗn hợp gồm metanol và dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan thu được 39mg (50% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,56$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 480$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 8,12$ (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,37 (br, d, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85-3,20 (m, 8H, chồng lên đỉnh nước), 2,46 (s, 3H), 1,76 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 65

N-(4-Amino-7-[(4-formylpiperazin-1-yl)metyl]-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)axetamid formiat



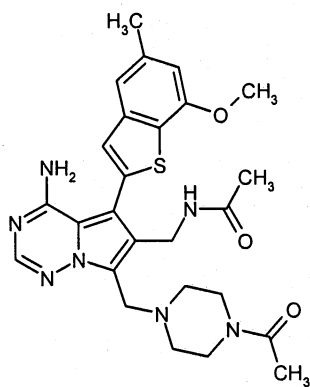
Khuấy anhydrit của axit axetic (304 μ l, 3,16mmol) và axit formic (145 μ l, 3,16mmol) đầu tiên 2 giờ ở 50°C và sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp bằng điclometan (3,1ml), và thêm 663 μ l dung dịch này vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 63 (160mg, 226 μ mol) trong pyridin (54 μ l). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng metanol (1ml), và tiếp tục khuấy ở 40°C trong 2 giờ nữa. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phân cận bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 74mg (61% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,65$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 508$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,13$ (s, 1H), 8,06-7,89 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,01-3,88 (m, 5H), 2,47-2,34 (m, 7H), 1,75 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 66

N-(7-[(4-Axetyl piperazin-1-yl)metyl]-4-amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)axetamit



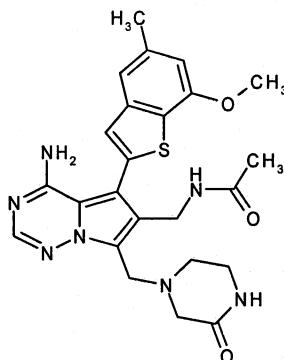
Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 63 (110mg, 229 μ mol) và axetyl clorua (32 μ l, 458 μ mol) trong THF/ điclorometan (1:2, 3ml) bằng natri cacbonat (194mg, 1,83mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng metanol (2ml) và nước (1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phân cận bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Làm khô lạnh từ 1,4-dioxan và tinh chế lại bằng sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/metanol 50:1 $\rightarrow$ 100% metanol) thu được 35mg (28% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,70$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 522$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,04$ -7,98 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,44-3,36 (m, 4H), 2,48-2,35 (m, 7H), 1,98 (s, 3H), 1,75 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 67

N-({4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-[(3-oxopiperazin-1-yl)methyl]pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl}methyl)acetamid



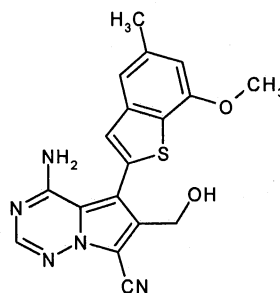
Xử lý huyền phù chứa hợp chất trung gian 32A (35mg, 73 μ mol) trong metanol (4,1ml) bằng axetic anhydrit (13 μ l, 146 μ mol) và 10% Pd/C (41mg) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong 1atm hydro. Lọc qua đất tảo cát và làm bay hơi phần dịch lọc thu được 30mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,65 phút; MS (ESI dương): m/z = 494 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,99 (s, 2H), 7,75 (br, s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,19-3,08 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 68

4-Amino-6-(hydroxymethyl)-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-7-carbonitril



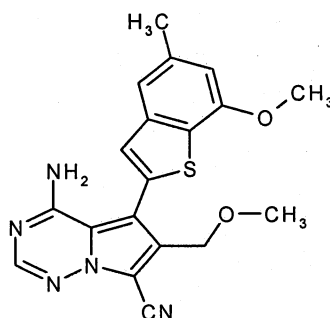
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 38A (1g, 2,08mmol) trong THF (10ml) bằng dung dịch 1M chứa tetra-*n*-butylamoni florua trong THF (12ml, 12mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó làm bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ gom lại trên magie sulfat và làm bay hơi. Nghiền phần còn lại trong *tert*-butyl metyl ete, và lọc lấy chất rắn thu được 680mg (78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,95$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 366$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,61$ -8,29 (br, s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,32-6,03 (br, s, 1H), 5,46 (t, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 69

4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-7-carbonitril



Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 68 (60mg, 164 μ mol) trong điclorometan (5ml) bằng thionyl clorua (18 μ l, 246 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong metanol (2ml) và xử lý bằng DIPEA (57 μ l, 328 μ mol). Đầu tiên khuấy hỗn hợp 2 giờ ở 60°C, sau đó đun hồi lưu qua đêm và cuối cùng gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút trong thiết bị vi sóng. Sau thời gian này, làm bay hơi hỗn hợp, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion

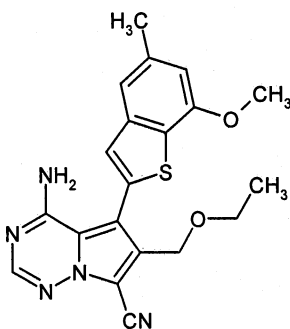
(Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 18mg (28% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 1,12$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 379$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,61$ -8,40 (br, s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,34-6,09 (br, s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 70

4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitril



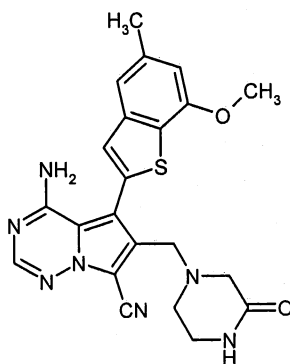
Xử lý dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 68 (60mg, 164 μ mol) trong điclorometan (5ml) bằng thionyl clorua (18 μ l, 246 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm bay hơi. Hoà tan phần cặn trong etanol (2ml) và xử lý bằng DIPEA (57 μ l, 328 μ mol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C qua đêm và sau đó gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút trong thiết bị vi sóng. Sau thời gian này, làm bay hơi hỗn hợp, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong etanol (2ml) và lại gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Thêm DIPEA (57 μ l, 328 μ mol) vào và tiếp tục gia nhiệt đến 150°C trong lò vi sóng trong 30 phút nữa. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (điclorometan/metanol 95:5) thu được 16mg (23% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,18$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 393$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,61-8,38$ (br, s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,33-6,08 (br, s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 71

4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-[(3-oxopiperazin-1-yl)methyl]-pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitril



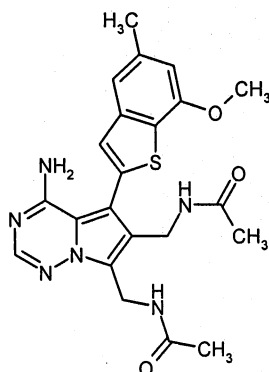
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 39A (20mg, 55 μ mol) trong THF (0,73ml) bằng axit axetic (6 μ l, 110 μ mol), 2-oxopiperazin (27mg, 275 μ mol) và natri triaxetoxibohydrat (58mg, 275 μ mol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, thêm tiếp lượng khác THF (1ml), axit axetic (6 μ l, 110 μ mol), 2-oxopiperazin (27mg, 275 μ mol) và natri triaxetoxibohydrat (58mg, 275 μ mol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm bay hơi, tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 13mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,86$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 447$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,60-8,31 (br, s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,25-5,98 (br, s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 72

N,N'-{[4-Amino-5-(7-methoxy-5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6,7-diyl]bis(metylen)}diacetamid



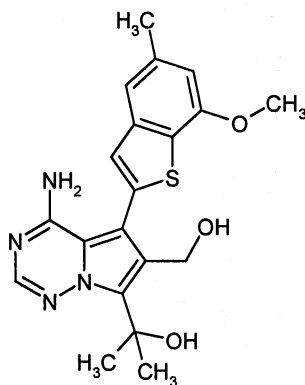
Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian 40A (thô, 85mg), 10% Pd/C (115mg) và axetic anhydrit (40 μl , 435 μmol) trong metanol (12ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1atm hydro. Sau 4 giờ, thêm lượng khác 10% Pd/C (115mg) và axetic anhydrit (40 μl , 435 μmol) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1atm hydro trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp thu được qua đất tảo cát, dịch lọc được làm bay hơi, và tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 18mg (18% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,73 phút; MS (ESI dương): m/z = 452 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,29 (br, t, 1H), 8,04 (br, t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,26 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 73

2-[4-Amino-6-(hydroxymethyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]propan-2-ol



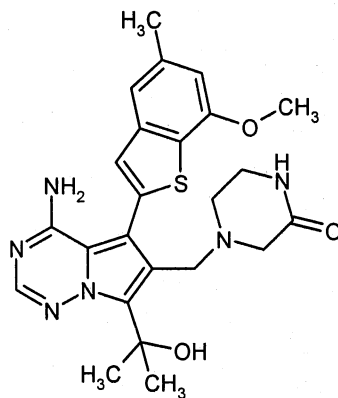
Bình thót cổ chứa huyền phù hợp chất trung gian 43A (180mg, 598 μ mol), hợp chất trung gian 6A (299mg, 897 μ mol) và xeri florua (454mg, 2,99mmol) trong THF/nước (10:1, 11ml) được khử khí dưới áp suất giảm và sau đó nạp đầy bằng agon. Thêm 4-(di-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-đimetylanilin-điclopaladi (2:1; 13mg, 18 μ mol) vào. Khử khí lại hỗn hợp thu được và khuấy trong môi trường argon ở 50°C trong 16 giờ. Sau thời gian này, tách hỗn hợp phản ứng bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 30 đến 50% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Pha loãng phân đoạn sản phẩm bằng dung dịch 7M chứa amoniac trong metanol và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Lọc tách chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô trong chân không thu được 99mg (42% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,89 phút; MS (ESI dương): m/z = 399 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,51-8,02 (br, s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,23-5,82 (br, s, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 74

4-{[4-Amino-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on



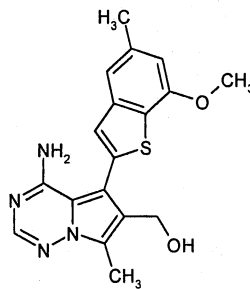
Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 44A (50mg, 73% tinh khiết, 92 μ mol) trong metanol (4ml) bằng 2-oxopiperazin (28mg, 276 μ mol), natri xyanobohydrua (23mg, 368 μ mol) và axit axetic (21 μ l, 368 μ mol). Đầu tiên khuấy hỗn hợp 18 giờ ở 60°C và sau đó 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian này, tách hỗn hợp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% TFA trong nước). Pha loãng phân đoạn sản phẩm bằng dung dịch 7M chứa amoniac trong metanol và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hoà tan phần cặn trong etyl axetat và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Hoà tan phần cặn trong 1,4-dioxan và làm khô lạnh thu được 24mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,85$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,99$ (s, 1H), 7,73-8,01 (br, s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,2-5,7 (br, s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,14 (br, s, 2H), 2,60 (br, s, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,70 (br, s, 6H) ppm.

Ví dụ 75

[4-Amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-metylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metanol



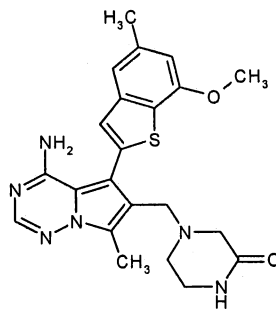
Trong môi trường khí argon, bình thót cổ được nạp 165mg (0,64mmol) hợp chất trung gian 53A, 143mg (0,64mmol) hợp chất trung gian 5A, 25mg (0,03mmol) (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đi-xyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; xem ấn phẩm: S.L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) và 409mg (1,93mmol) kali phosphat. Sau đó, thêm 7ml hỗn hợp được loại khí bao gồm 1,4-dioxan và nước (5:1) vào và khuấy dung dịch ở 70°C trong 1 giờ. Thêm phần khác hợp chất trung gian 5A (142mg, 0,64mmol) và (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đi-xyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (10mg, 0,012mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, làm bay hơi một phần hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, thêm nước vào, và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ gom lại được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và nghiền phần cặn bằng axetonitril. Lọc tách chất kết tủa và làm khô trong chân không thu được 180mg (92% tinh khiết theo LC-MS, 73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Từ phần dịch lọc, thu được mẻ thứ hai (41mg, 18% theo lý thuyết) bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Tổng hiệu suất: 91% theo lý thuyết.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,92$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 355$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,95$ (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 76

4-{[4-Amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-metylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on



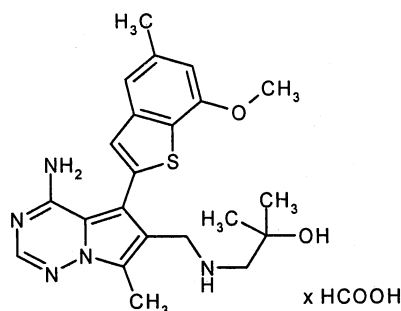
Xử lý huyền phù chứa 55mg (0,16mmol) hợp chất trung gian 54A trong THF (1,5ml) bằng 78mg (0,78mmol) piperazin-2-on, 18 μ l (0,31mmol) axit axetic và 166mg (0,78mmol) triaxetoxibohydrua. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau đó, thêm 1,5ml nước vào và làm bay hơi hầu hết dung môi THF dưới áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp còn lại bằng lượng nước dư và chất rắn kết tủa được lọc tách riêng và làm khô (35mg). Tinh chế tiếp nguyên liệu này bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước). Điều chỉnh các phân đoạn sản phẩm đến độ pH=9 bằng kali cacbonat dạng rắn và cô đặc một phần dưới áp suất giảm. Chất rắn kết tủa được lọc ra và làm khô ở 45°C trong chân không để thu được 16mg (24% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,74$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,95$ (s, 1H), 7,66 (br, s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,45 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 77

1-({[4-Amino-5-(7-methoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-metylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}amino)-2-metylpropan-2-ol formiat



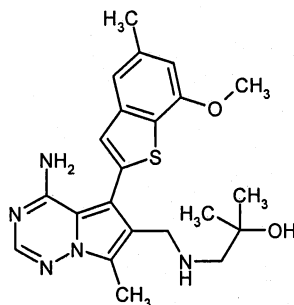
Xử lý huyền phù chứa 55mg (0,16mmol) hợp chất trung gian 54A trong THF (1,5ml) bằng 98mg (0,78mmol) 1-amino-2-metylpropan-2-ol hydroclorua, 39mg (0,47mmol) natri axetat và 166mg (0,78mmol) natri triaxetoxybohydrua. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau đó, thêm 1,5ml nước vào và làm bay hơi hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) để thu được 38mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 1,68$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 426$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,19$ (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,02 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 78

1-({[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-metylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}amino)-2-metylpropan-2-ol



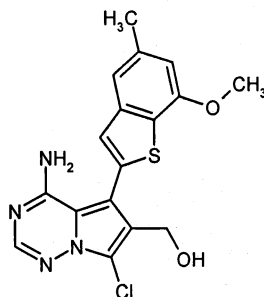
Dung dịch chứa 29mg (0,06mmol) hợp chất của ví dụ 77 trong 3ml metanol được chảy qua cột nhựa Stratospheres SPE PL-HCO₃ MP, được xử lý sơ bộ bằng 2ml metanol. Rửa giải cột bằng 4ml metanol, và làm bay hơi dịch rửa giải để thu được 21,5mg (82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,68$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 426$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,94$ (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,02 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 79

[4-Amino-7-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metanol



Xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian 48A (117mg, 0,24mmol) trong 5ml THF bằng 5ml axit clohydric đậm đặc và khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau đó, thêm 12ml dung dịch nước natri hydroxit 5M cũng như etyl axetat vào, tách các lớp, và chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) để thu được 30mg (34% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

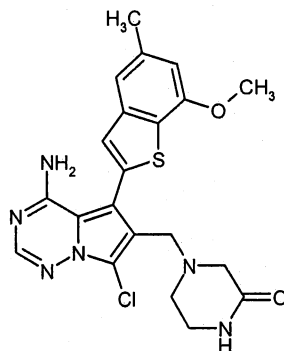
LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,90$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,04$ (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

9,2mg (10% theo lý thuyết) 7-clo-6-(clometyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin được tách ra dưới dạng sản phẩm phụ (xem hợp chất trung gian 50A).

Ví dụ 80

4-{[4-Amino-7-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on



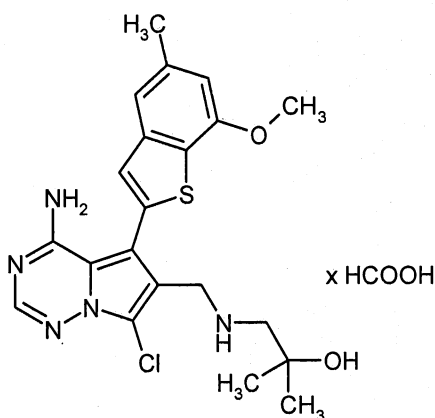
Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra theo quy trình được nêu trong ví dụ 76 bắt đầu từ 40mg (0,11mmol) hợp chất trung gian 49A. Hiệu suất: 27mg (55% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,86$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,05$ (s, 1H), 7,68 (br, s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,05 (br, s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 81

1-({[4-Amino-7-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-yl]metyl}amino)-2-metylpropan-2-ol formiat



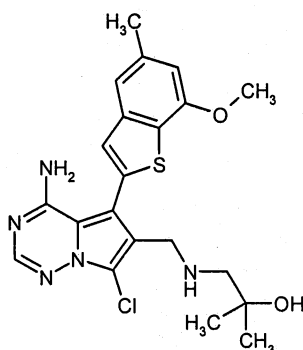
Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra theo quy trình được nêu trong ví dụ 77 bắt đầu từ 40mg (0,11mmol) hợp chất trung gian 49A. Hiệu suất: 24mg (45% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,73$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 446$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,15$ (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,00 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 82

1-({[4-Amino-7-clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-yl]metyl}amino)-2-metylpropan-2-ol



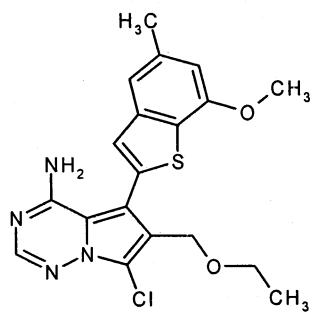
Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 81 theo quy trình của ví dụ 78.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,72$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 446$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,04$ (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,09 (br, s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,44-1,64 (m, 1H), 1,00 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 83

7-Clo-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-4-amin



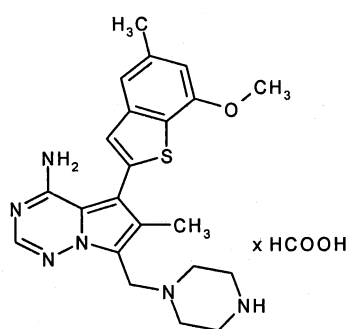
Tạo huyền phù 8,2mg (0,02mmol) hợp chất trung gian 50A trong 1ml etanol, xử lý bằng 41μl (0,11mmol) dung dịch 2,68M chứa natri etanolat trong etanol và đun hồi lưu trong 1 phút. Sau đó, làm bay hơi dung dịch trong suốt và tinh chế sản phẩm thô bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) để thu được 5mg (56% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 1,25$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 402$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,06$ (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 84

5-(7-Metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-6-metyl-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin formiat



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 57A (100mg, 191μmol) trong dung dịch 4M chứa hydroclorua trong 1,4-dioxan (2ml) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó làm bay hơi. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế hai lần (Reposil C18,

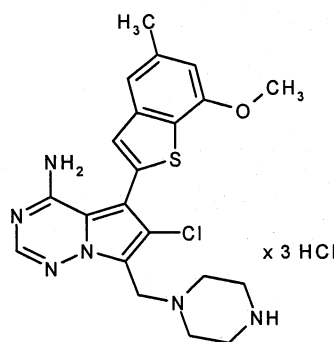
gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit formic trong nước) thu được 71mg (67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,81$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 423$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,46$ (br, s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,27 (s, 1H, chồng lên đỉnh CHCl₃), 7,18 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,18-3,09 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 85

6-Clo-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-7-(piperazin-1-ylmetyl)pyrrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amin trihydroclorua



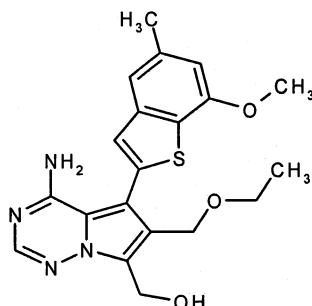
Khuấy hợp chất trung gian 60A (65mg, 0,12mmol) trong 1ml dung dịch 4M chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi huyền phù đến khô, và tinh chế sản phẩm thô bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 10 đến 95% axetonitril/0,1% axit clohydric trong nước) thu được 49mg (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,81$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 443$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): không kể các yếu tố khác $\delta = 9,56$ (br, s, 1H), 8,45 (br, s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,30 (br, s, 1H), 4,63 (br, s, 1H), 3,40 (br, s, 8H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 86

[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-7-yl]metanol



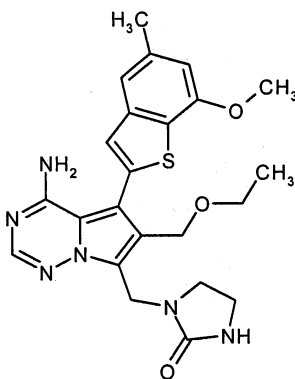
Hợp chất nêu ở đề mục này (360mg) thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế của ví dụ 5 bằng phương pháp điều chế 1.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,99$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 399$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,09$ - $7,72$ (br, s, 1H), $7,99$ (s, 1H), $7,35$ (s, 1H), $7,31$ (s, 1H), $6,84$ (s, 1H), $6,05$ - $5,48$ (br, s, 1H), $5,04$ (br, s, 1H), $4,81$ (d, 2H), $4,47$ (s, 2H), $3,96$ (s, 3H), $3,39$ (q, 3H), $2,45$ (s, 3H), $1,05$ (t, 3H) ppm.

Ví dụ 87

1-{[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}imidazolidin-2-on



Xử lý huyền phù chứa hợp chất trung gian 63A (100mg, 0,221mmol) trong THF (5ml) bằng imidazolidin-2-on (57mg, 0,662mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (153μl,

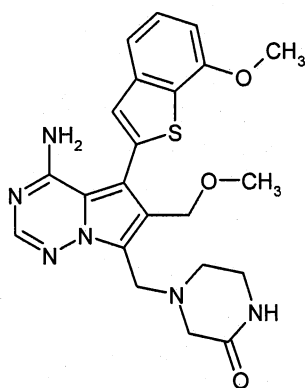
0,926mmol), và gia nhiệt hỗn hợp đến 150°C trong 90 phút trong lò vi sóng. Sau thời gian này, tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 40 đến 60% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Hoà tan sản phẩm thu được theo cách này trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm một lần nữa bằng sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 3:1) thu được 24mg (22% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,99 phút; MS (ESI dương): m/z = 467 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,21-7,65 (br, s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,04-5,56 (br, s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,31-3,10 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 88

4-{[4-Amino-5-(7-metoxy-1-benzothiophen-2-yl)-6-(metoxymetyl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on



Thêm (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đi-xyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-biphenyl-2-yl)phosphin (1:1; 7,7mg, 9,8μmol; xem ấn phẩm: S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 62A (72,6mg, 197μmol), axit (7-metoxy-1-benzothiophen-2-yl)boronic (45mg, 216μmol) và xeri florua (149mg, 983μmol) trong THF đã loại khí/nước (10:1, 2,2ml) trong môi trường argon. Khử khí lại hỗn hợp thu được và khuấy trong argon ở 60°C trong 3 giờ. Sau thời gian này, tách hỗn hợp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18,

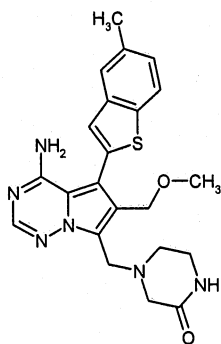
gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 31mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,71 phút; MS (ESI dương): m/z = 453 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61-8,23 (br, s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,57-6,11 (br, s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (s, 5H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (br, m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,62-2,67 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 89

4-{[4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on



Thêm (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-điisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; 5,3mg, 6,8μmol; xem ấn phẩm: S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 62A (50mg, 135μmol), axit (5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)boronic (28,6mg, 149μmol) và xeri florua (103mg, 677μmol) trong THF đã loại khí/nước (10:1, 4,4ml) trong môi trường argon. Khử khí lại hỗn hợp thu được và khuấy trong môi trường argon ở 60°C trong 16 giờ. Sau thời gian này, tách hỗn hợp bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 30 đến 50% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (StratoSpheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng

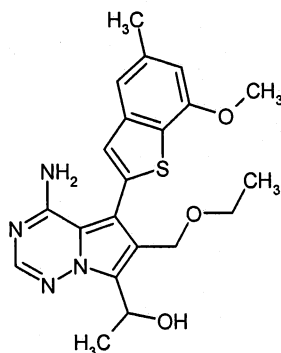
metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 27mg (45% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,79$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,00$ (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58-8,18 (br, s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,58-6,03 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,11 (br, t, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 90

1-[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-7-yl]etanol



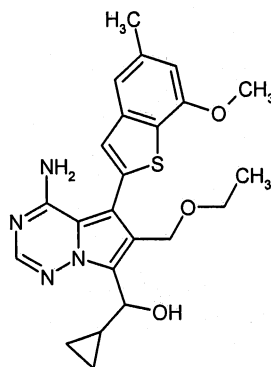
Trong môi trường khí argon, thêm nhỏ giọt dung dịch 1M chứa metylmagie bromua trong THF (630 μ l, 630 μ mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (100mg, 252 μ mol) trong THF (10ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó xử lý bằng phần khác metylmagie bromua trong THF (177 μ l, 177 μ mol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ nữa, sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 40 đến 60% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Pha loãng phân đoạn sản phẩm bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi thu được 39mg (36% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 1,07$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 413$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,95$ (s, 1H), 7,56-8,07 (br, s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,46-5,54 (m, 1H), 5,37-5,95 (br, s, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,05 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 91

[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-7-yl](xyclopropyl)metanol



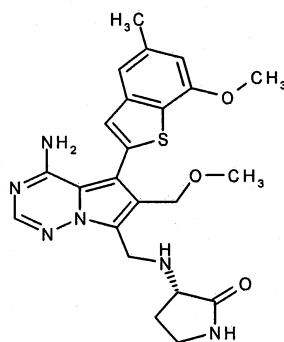
Trong môi trường khí argon, thêm nhỏ giọt dung dịch 0,5M chứa xyclopropylmagie bromua trong THF (1,26ml, 630 μ mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 17A (100mg, 252 μ mol) trong THF (5ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 50 đến 70% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Pha loãng phân đoạn sản phẩm bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi thu được 10mg (10% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,13$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,94 (s, 1H), 7,68-8,04 (br, s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,47-5,89 (br, s, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,59-4,67 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,04 (t, 3H), 0,51-0,59 (m, 1H), 0,40-0,47 (m, 1H), 0,28-0,38 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 92

(3*S*)-3-({[4-Amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}amino)pyrolidin-2-on



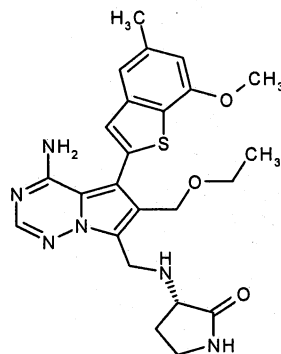
Xử lý huyền phù chứa hợp chất trung gian 13A (100mg, 0,233mmol) trong THF (2ml) bằng (*S*)-3-aminopyrolidin-2-on (35mg, 0,349mmol), natri triaxetoxybohýdrua (148mg, 0,698mmol) và axit axetic (26,6 μ l, 0,465mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó tinh chế trực tiếp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 40 đến 60% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 56mg (51% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): R_t = 0,72 phút; MS (ESI dương): m/z = 467 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,26-2,99 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 93

(3*S*)-3-({[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]metyl}amino)pyrrolidin-2-on



Xử lý huyền phù chứa hợp chất trung gian 17A (100mg, 0,252mmol) trong THF (2ml) bằng (*S*)-3-aminopyrrolidin-2-on (38mg, 378μmol), natri triaxetoxibohydrua (160mg, 757μmol) và axit axetic (30μl, 504μmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó tinh chế trực tiếp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 30 đến 50% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 84mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 0,75$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

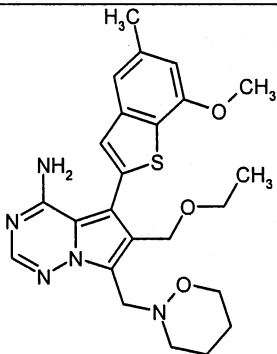
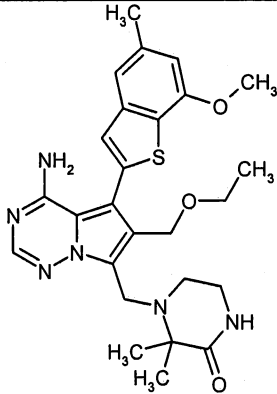
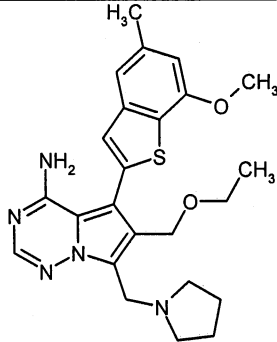
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,00$ (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67-8,11 (br, s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,5-6,0 (br, s, 1H), 4,44 (q, 2H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 3,38-3,45 (q, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,08 (t, 3H) ppm.

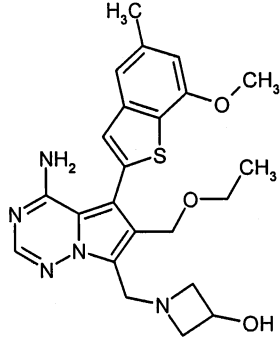
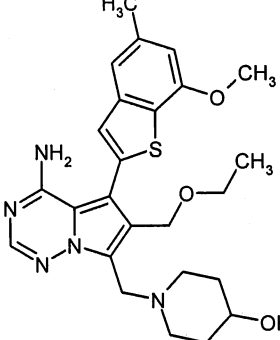
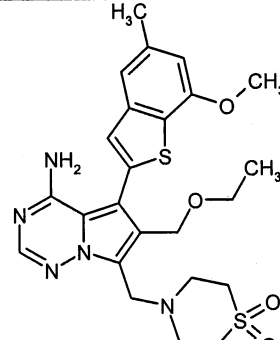
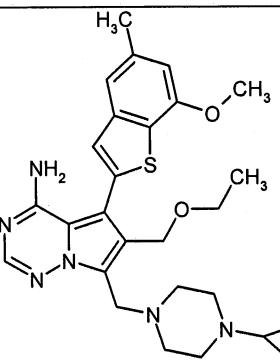
Quy trình chung để điều chế của các hotpj chất của ví dụ từ 94 đến 105 trong bảng I:

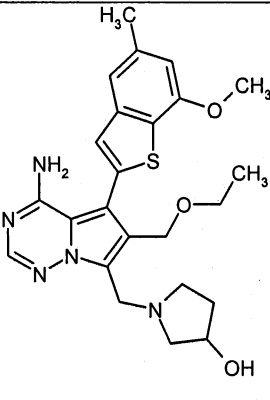
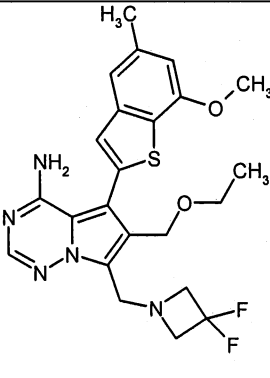
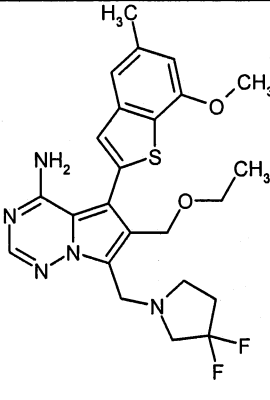
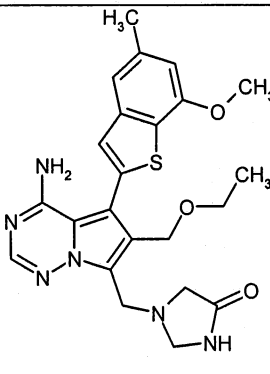
Xử lý huyền phù 0,13M chứa hợp chất trung gian 17A trong THF bằng 1,5 đương lượng thành phần amin tương ứng, 3 đương lượng natri triaxetoxibohydrua và

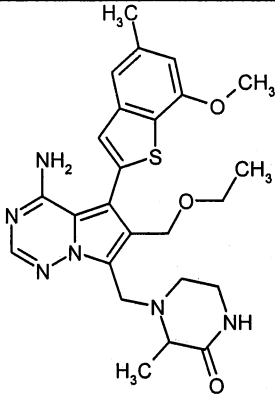
1,5 đương lượng axit axetic. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong từ 3 đến 20 giờ.
Sau thời gian này, việc tinh chế được thực hiện theo phương pháp đã nêu.

Bảng I

Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tinh chế	Dữ liệu LC-MS
94		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 1,22$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 468 (M+H)^+$
95		P6, P3	Phương pháp 2: $R_t = 0,92$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 509 (M+H)^+$
96		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 0,83$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 452 (M+H)^+$

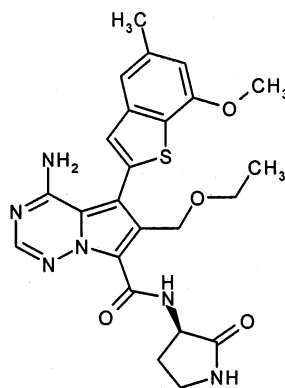
Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tính chế	Dữ liệu LC-MS
97		P1, P5	Phương pháp 5: $R_t = 1,84$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 454 (M+H)^+$
98		P1, P5	Phương pháp 5: $R_t = 1,82$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 482 (M+H)^+$
99		P1, P5	Phương pháp 5: $R_t = 2,21$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 516 (M+H)^+$
100		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 0,86$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 507 (M+H)^+$

Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tính chế	Dữ liệu LC-MS
101		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 0,81$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 468 (M+H)^+$
102		P1, P5, P4	Phương pháp 2: $R_t = 1,03$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 474 (M+H)^+$
103		P1, P5, P2	Phương pháp 2: $R_t = 1,05$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 460 (M+H)^+$
104		P1, P6	Phương pháp 2: $R_t = 0,91$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 467 (M+H)^+$

Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tính chế	Dữ liệu LC-MS
105		P1, P6	Phương pháp 2: $R_t = 0,89$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 495 (M+H)^+$

Ví dụ 106

4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)-*N*-[(3*R*)-2-oxopyrolidin-3-yl]pyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-carboxamit



Xử lý dung dịch đang khuấy chứa hợp chất trung gian 64A (50mg, 121 μ mol) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng bằng *N*-[(1*H*-benzotriazol-1-yloxy)(đimetylamino)metylen]-*N*-metylmetyanamin tetrafloborat (TBTU) (43mg, 133 μ mol) và DIPEA (53 μ l, 303 μ mol). Sau 15 phút, thêm (3*R*)-3-aminopyrrolidin-2-on (24mg, 242 μ mol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Sau thời gian này, tách hỗn hợp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 30 đến 50% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Gom các phân đoạn sản

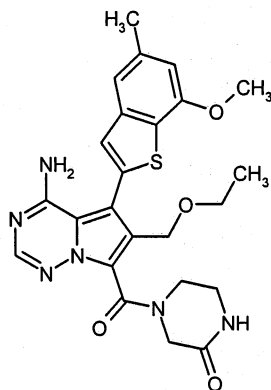
phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 36mg (60% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,91$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 495$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,50$ (d, 1H), 8,21-8,45 (br, s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,84-6,09 (br, s, 1H), 4,74 (dd, 2H), 4,47-4,56 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,37 (q, 2H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,90-2,03 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm.

Ví dụ 107

4-{[4-Amino-6-(etoxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]cacbonyl}piperazin-2-on



Xử lý dung dịch đang khuấy chứa hợp chất trung gian 64A (50mg, 121 μ mol) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng bằng TBTU (43mg, 133 μ mol) và DIPEA (53 μ l, 303 μ mol). Sau 15 phút, thêm piperazin-2-on (24mg, 242 μ mol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa. Sau thời gian này, tách hỗn hợp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 40 đến 60% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 45mg (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

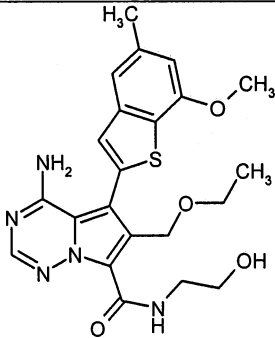
LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,92$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 495 (M+H)^+$

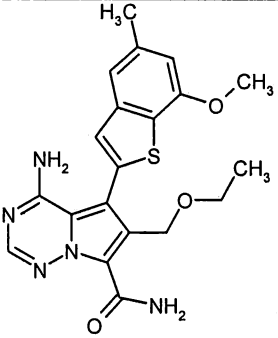
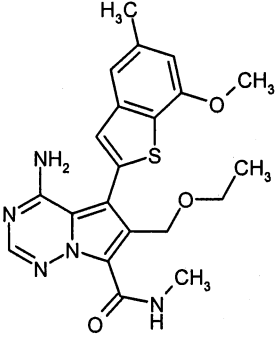
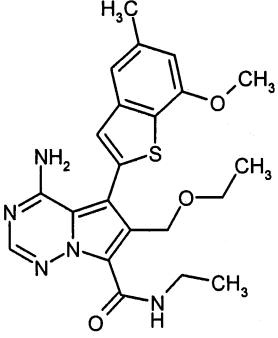
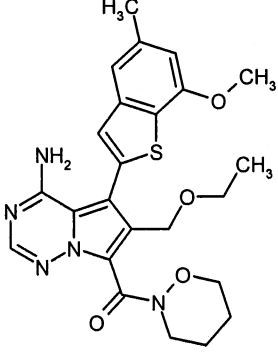
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,14$ (br, s, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 7,9-8,3 (br, s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78-6,05 (br, s, 1H), 4,30-4,49 (m, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,87 (m, 1H), 3,57-3,74 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,96-1,05 (m, 3H) ppm.

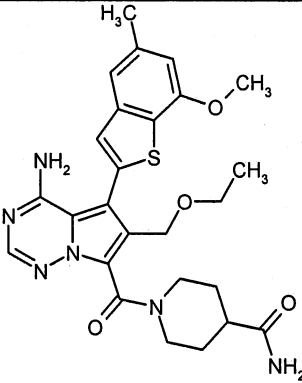
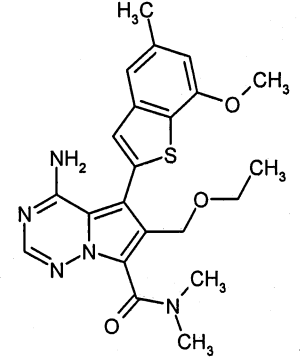
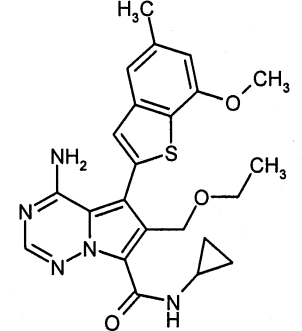
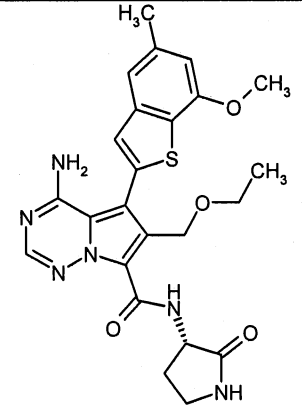
Quy trình chung để điều chế các hợp chất của ví dụ từ 108 đến 123 trong bảng II:

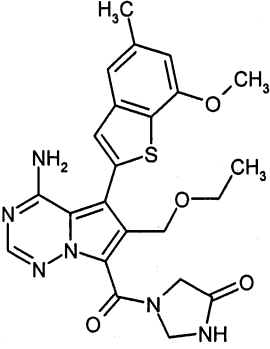
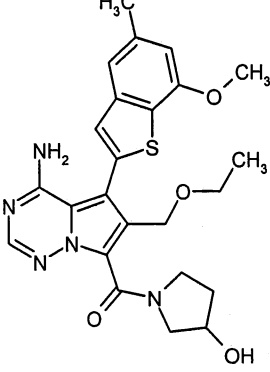
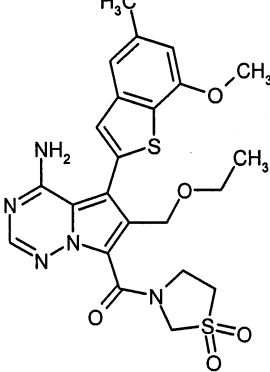
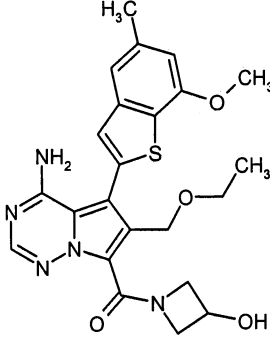
Xử lý dung dịch 0,13M chứa hợp chất trung gian 64A trong DMF bằng 1,1 đương lượng TBTU và 2,5 đương lượng DIPEA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm 2 đương lượng amin tương ứng vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau thời gian này, việc tinh chế được thực hiện theo các phương pháp đã nêu.

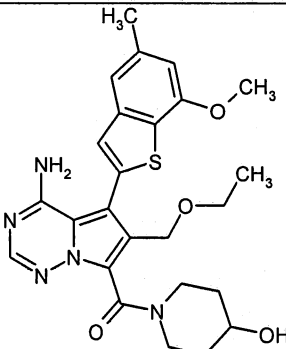
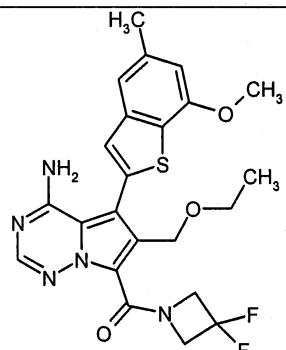
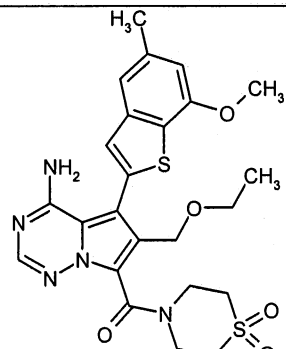
Bảng II

Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tinh chế	Dữ liệu LC-MS
108		P1	Phương pháp 2: $R_t = 1,02$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 456 (M+H)^+$

Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tinh chế	Dữ liệu LC-MS
109		P1	Phương pháp 4: $R_t = 0,97$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 412 (M+H)^+$
110		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 1,01$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 426 (M+H)^+$
111		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 1,11$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 440 (M+H)^+$
112		P1	Phương pháp 4: $R_t = 1,07$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 482 (M+H)^+$

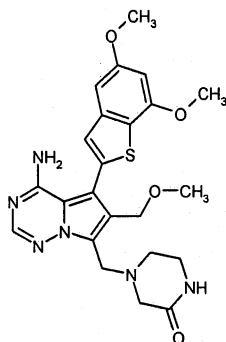
Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tinh chế	Dữ liệu LC-MS
113		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 0,84$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 523 (M+H)^+$
114		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 0,96$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 440 (M+H)^+$
115		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 1,09$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 452 (M+H)^+$
116		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 0,95$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 495 (M+H)^+$

Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tinh chế	Dữ liệu LC-MS
117		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 0,93$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 481 (M+H)^+$
118		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 0,93$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 482 (M+H)^+$
119		P1, P5	Phương pháp 2: $R_t = 1,04$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 516 (M+H)^+$
120		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 0,88$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 468 (M+H)^+$

Ví dụ số	Cấu trúc	(các) phương pháp tinh chế	Dữ liệu LC-MS
121		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 0,91$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 496 (M+H)^+$
122		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 1,09$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 488 (M+H)^+$
123		P1, P5	Phương pháp 4: $R_t = 0,98$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 530 (M+H)^+$

Ví dụ 124

4-{[4-Amino-5-(5,7-dimethoxy-1-benzothiophen-2-yl)-6-(methoxymethyl)pyrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-7-yl]methyl}piperazin-2-on



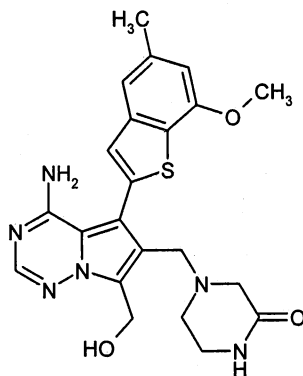
Thêm (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-điisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; 42,6mg, 54 μ mol; xem ấn phẩm: S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 62A (100mg, 271 μ mol), hợp chất trung gian 66A (77mg, 325 μ mol) và xeri florua (206mg, 1,35mmol) trong THF đã loại khí/nước (10:1; 5ml) trong môi trường argon. Khử khí lại hỗn hợp thu được và khuấy trong môi trường argon ở 60°C trong 6 giờ. Sau đó, thêm phần khác hợp chất trung gian 66A (39mg, 162 μ mol) và tiếp tục khuấy ở 60°C trong 10 giờ. Sau thời gian này, tách hỗn hợp phản ứng bằng RP-HPLC điều chế (Reprosil C18, gradient từ 30 đến 50% axetonitril/0,1% TFA trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và làm bay hơi đến khô. Hoà tan phần cặn trong metanol và lọc qua cột trao đổi anion (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-nhựa). Rửa giải cột bằng metanol, và dịch lọc được làm bay hơi thu được 40mg (28% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,78 phút; MS (ESI dương): m/z = 483 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,68 (br, s, 1H), 7,49-8,17 (br, s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,5-6,0 (br, s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,09-3,14 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,62-2,67 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 125

4-{[4-Amino-7-(hydroxymetyl)-5-(7-metoxi-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on



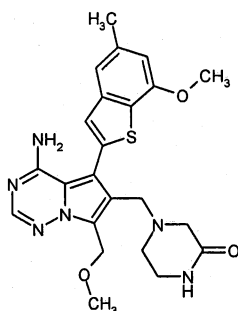
Thêm (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đi-xyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; 117mg, 0,149mmol; xem ấn phẩm: S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 70A (700mg, 1,49mmol), hợp chất trung gian 5A (497mg, 2,24mmol) và xeri florua (1,36g, 8,95mmol) trong THF đã loại khí/nước (2:1, 90ml) trong môi trường argon. Khử khí lại hỗn hợp thu được và khuấy trong môi trường argon ở 60°C qua đêm. Thêm phần khác hợp chất trung gian 5A (231mg, 1,04mmol) và (2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi-đi-xyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (1:1; 117mg, 0,149mmol) vào và tiếp tục khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Lọc bỏ chất kết tủa, rửa bằng THF và làm khô trong chân không. Tạo huyền phù chất rắn trong hỗn hợp gồm DMF và 1M axit trifloaxetic trong nước và lọc. Tách phần dịch lọc bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và sau đó được kiểm hoá nhờ việc thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà. Chiết dung dịch bằng etyl axetat, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi để thu được 88mg hợp chất nêu ở đề mục này (13% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,70$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 453$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): không kể các yếu tố khác $\delta = 7,6-8,0$ (br, s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,4-5,8 (br, s, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,85 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,04 (br, m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 126

4-{[4-Amino-7-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on



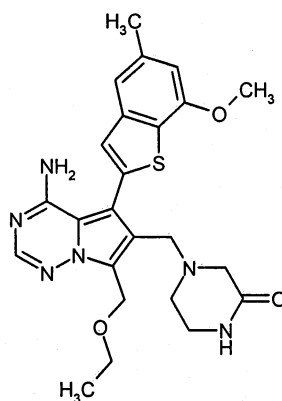
Xử lý huyền phù chứa hợp chất của ví dụ 125 (88mg, 194 μ mol) trong diclometan (5ml) bằng thionyl clorua (29 μ l, 389 μ mol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 65 phút. Thêm phần khác thionyl clorua (29 μ l, 389 μ mol) vào và tiếp tục khuấy trong 1,5 giờ. Sau đó, thêm lượng dư metanol vào, tiếp theo thêm nhỏ giọt dung dịch 5,4M chứa natri metylat trong metanol (84mg, 1,56mmol) cho đến khi đạt đến độ pH=8. Sau khi khuấy trong 3 ngày, làm bay hơi chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và tách phần cặn bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Làm bay hơi các phân đoạn sản phẩm để thu được 19mg hợp chất nêu ở đề mục này (21% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 2): R_t = 0,77 phút; MS (ESI dương): m/z = 466 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,75-8,11 (br, s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,51-5,82 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,04 (br, s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,42-2,48 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 127

4-{[4-Amino-7-(etoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]metyl}piperazin-2-on



Xử lý huyền phù chứa hợp chất của ví dụ 125 (100mg, 221 μ mol) trong điclorometan (10ml) bằng thionyl clorua (161 μ l, 2,21mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm ethanol vào và làm bay hơi chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Hoà tan phần cặn trong ethanol (10ml), thêm natri etylat (30mg, 442 μ mol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, tách trực tiếp hỗn hợp bằng RP-HPLC điều chế (Reposil C18, gradient từ 20 đến 40% axetonitril/0,2% axit trifloaxetic trong nước). Gom các phân đoạn sản phẩm và kiểm tra nhờ bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà. Chiết dung dịch bằng etyl axetat, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi để thu được 57mg hợp chất nêu ở đề mục này (54% theo lý thuyết).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 0,85$ phút; MS (ESI dương): $m/z = 480$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,99$ (s, 1H), 7,75-8,09 (br, s, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,38-5,91 (br, s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 4H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm.

B. Sự đánh giá hoạt tính sinh học

Các chữ viết tắt và từ viết tắt:

Ahx	axit 6-aminoheptanoic
ATP	adenosin triphosphat
BSA	albumin huyết thanh bò
CREB	protein gắn kết nhân tố phản ứng AMP vòng

DMSO	đimetylsulfoxit
EDTA	axit etylendiãmintetraaxetic
EGTA	axit etylenglycol-bis(2-aminoetylete)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraaxetic
FBS	huyết thanh bào thai bò
FGF	yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi
FGFR	thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi
GFP	protein phát huỳnh quang xanh lục
GST	glutathion S-transferaza
HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-etansulfonic
HRTF	sự huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất
MOPS	axit 3-(<i>N</i> -morpholino)propansulfonic
mTOR	đích động vật có vú của Rapamycin
PBS	dung dịch muối đệm phosphat
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinaza
RTK	tyrosin kinaza thụ thể
SNP	dạng đa hình nucleotit đơn lẻ
TR-FRET	sự chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang được phân giải theo thời gian
VEGF	yếu tố sinh trưởng nội mô mạch
VEGFR	thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch

Việc chứng minh hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện thông qua các thử nghiệm *in vitro*, *ex vivo*, và *in vivo* mà đã được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, để chứng minh hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế, các thử nghiệm sau đây có thể được sử dụng.

B-1. Thử nghiệm ATP kinaza ở mức cao ức chế FGFR-1

Hoạt tính ức chế FGFR-1 ở nồng độ ATP cao của các hợp chất theo sáng chế sau khi ủ sơ bộ bằng FGFR-1 được định lượng bằng cách dùng thử nghiệm ATP ở mức cao FGFR-1 dựa trên TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau đây:

Protein dung hợp FGFR-1 được tạo tag tái tổ hợp [sự dung hợp của glutathion-*S*-transferaza (GST) (đầu cuối N), His6-tag, vị trí tách thrombin và phần nội bào của FGFR-1 của người từ các axit amin từ G400 đến R800 như trong số lưu trữ GenBank NM_015850], được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9 bằng cách sử dụng hệ biểu hiện baculovirut và được tinh chế qua sắc ký ái lực glutathion-agarosa, được mua của Proqinase (sản phẩm số 0101-0000-1) và được sử dụng làm enzym. Đối với cơ chất dùng cho phản ứng kinaza, peptit được biotinyl hoá biotin-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (đầu tận cùng C ở dạng amit) được sử dụng mà có thể được mua, ví dụ, từ Biosyntan (Berlin-Buch, Germany).

Thông thường, các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng đĩa vi chuẩn ở 11 nồng độ khác nhau trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (ví dụ 20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM, và 0,1nM) theo hai bản sao đối với mỗi nồng độ. Các dãy pha loãng được tạo ra theo cách riêng biệt trước thử nghiệm do dung dịch gốc được cô đặc gấp 100 lần trong DMSO; các nồng độ chính xác có thể thay đổi phụ thuộc vào bộ ống hút được sử dụng. Đối với thử nghiệm, 50nl của mỗi dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO được nhỏ giọt vào đĩa vi chuẩn 384 giếng thể tích nhỏ màu đen (Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany). Thêm 2 μ l dung dịch chứa protein dung hợp FGFR-1 trên đây trong chất đệm thử nghiệm dạng nước [8mM MOPS độ pH=7,0, 10mM magie axetat, 1,0mM dithiothreitol, 0,05% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò (BSA), 0,07% (thể tích) Tween-20, 0,2mM EDTA] vào và ủ hỗn hợp trong 15 phút ở 22°C để cho phép sự gắn kết trước của hợp chất thử nghiệm vào enzym. Sau đó, phản ứng kinaza được bắt đầu nhờ việc bổ sung 3 μ l dung dịch chứa adenosin triphosphat (ATP, 3,3mM; nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm = 2mM) và cơ chất (0,16 μ M; nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm = 0,1 μ M) trong chất đệm thử nghiệm và ủ hỗn hợp thu được trong thời gian phản ứng 15 phút ở 22°C. Nồng độ của protein dung hợp FGFR-1 được điều chỉnh phụ thuộc vào hoạt tính của nhóm enzym và được chọn một cách thích hợp để có thử nghiệm trong khoảng tuyến tính (nồng độ thông thường là trong khoảng 0,05 μ g/ml). Phản ứng được kết thúc nhờ việc bổ sung 5 μ l dung dịch

chứa thuốc dò HTRF [25nM streptavidin-XL665 (Cis Biointernational) và 1nM PT66-Eu-chelat, kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu europi-chelat (Perkin-Elmer; PT66-Tb-cryptat từ Cis Biointernational có thể được sử dụng thay thế), trong dung dịch EDTA trong nước (50mM EDTA, 0,1% (trọng lượng/thể tích) BSA trong 50mM HEPES/NaOH độ pH=7,5)].

Ủ hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 22°C để hình thành phức hệ giữa peptit được biotinyl hoá được phosphoryl hoá và thuốc dò. Tiếp theo, lượng chất được phosphoryl hoá được đánh giá nhờ việc xác định sự truyền năng lượng cộng hưởng từ Eu-chelat đến streptavidin-XL665. Đối với mục đích này, sự phát huỳnh quang ở 620nm và 665nm sau khi kích thích ở 350nm được đo trong bộ đọc TR-FRET [ví dụ Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer)]. Tỷ lệ phát xạ ở 665nm và ở 620nm được lấy làm thước đo cho lượng cơ chất được phosphoryl hoá. Các dữ liệu được chuẩn hoá (phản ứng enzym mà không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%) và giá trị IC_{50} được tính toán bằng điều chỉnh 4 tham số bằng cách sử dụng phần mềm nội bộ.

Các giá trị IC_{50} đối với từng hợp chất riêng rẽ của sáng chế từ thử nghiệm này được liệt kê trong bảng 1A dưới đây:

Bảng 1A

Ví dụ số	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC_{50} [nM]
1	12,2
2	7,2
3	6,6
4	13,7
5	4,6
6	9,0

Ví dụ số	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC_{50} [nM]
7	4,2
8	9,4
9	31,0
10	12,7
11	6,5
12	3,3

Ví dụ số	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC₅₀ [nM]
13	2,5
14	1,4
15	1,0
16	12,5
17	0,9
18	0,7
19	0,5
20	25,0
21	4,2
22	0,9
23	17,9
24	1,3
25	0,7
26	0,9
27	1,3
28	2,1
29	1,6
30	2,8
31	1,5
32	5,2
33	1,0
34	6,0
35	61,3
36	3,0
37	22,1
38	6,9
39	1,1
40	2,1

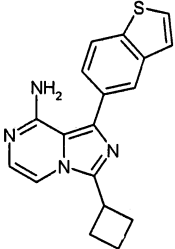
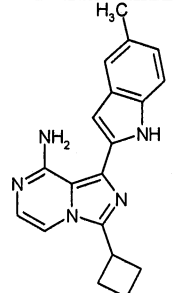
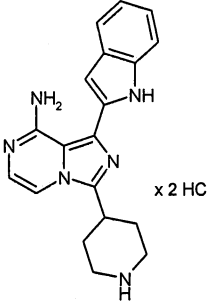
Ví dụ số	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC₅₀ [nM]
41	2,8
42	5,1
43	8,6
44	2,1
45	3,4
46	3,2
47	1,7
48	12,8
51	4,4
52	9,7
53	3,9
54	11,2
56	2,4
57	3,2
58	6,8
59	3,8
60	16,2
61	0,5
62	3,1
64	1,0
65	5,6
66	1,6
67	5,0
68	27,0
69	55,3
70	39,1
71	2,7
72	1,4

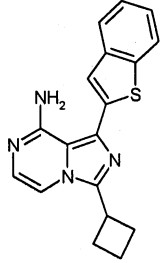
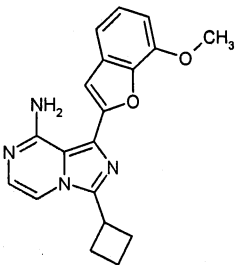
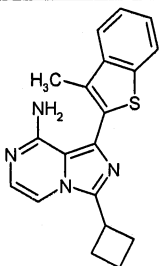
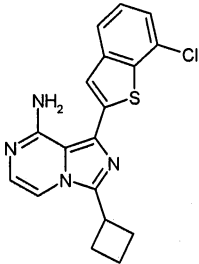
Ví dụ số	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC₅₀ [nM]
73	4,4
74	4,0
75	4,1
76	2,8
77	1,4
78	1,7
79	12,6
80	1,3
81	1,9
82	3,4
83	14,5
84	3,7
85	26,4
86	3,9
87	14,1
88	79,6
89	82,9
90	9,9
91	52,9
92	8,2
93	5,5
94	81,9
95	17,0
96	54,5
97	16,4
98	17,0
99	24,8
100	54,5

Ví dụ số	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC₅₀ [nM]
101	30,8
102	39,2
103	50,3
104	5,6
105	8,7
106	6,4
107	9,4
108	3,9
109	8,4
110	17,5
111	27,0
112	42,1
113	52,7
114	11,2
115	24,9
116	3,7
117	8,8
118	6,8
119	9,0
120	6,8
121	8,2
122	18,9
123	25,1
124	27,3
125	5,0
126	3,9
127	8,0

Các dẫn xuất 8-amino-1-(benzothiophen-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin được chọn và các hợp chất có liên quan mà được xem là đại diện của kỹ thuật gần nhất (xem công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/061737-A2 và ví dụ các hợp chất được mô tả trong đó) được tổng hợp theo các quy trình được công bố và cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm ATP ở mức cao FGFR-1 nhằm mục đích để so sánh. Các giá trị IC_{50} thu được đối với các hợp chất này được liệt kê trong bảng 1B dưới đây:

Bảng 1B

Cấu trúc của hợp chất so sánh	Ví dụ số trong WO 2007/061737	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC_{50} [nM]
	4	12000
	5	500
	25	880

Cấu trúc của hợp chất so sánh	Ví dụ số trong WO 2007/061737	FGFR-1 (ATP ở mức cao) IC ₅₀ [nM]
	120	985
	205	20000
	210	456
	233	4600

Các giá trị IC₅₀ được xác định rõ trong bảng 1A và 1B chứng minh rằng các hợp chất theo sáng chế có hiệu lực hơn khoảng từ năm đến một nghìn lần trong việc ức chế hoạt tính FGFR-1 kinaza so với hợp chất đã biết được chọn.

B-2. Thử nghiệm FGFR-3 kinaza

Hoạt tính ức chế FGFR-3 của các hợp chất theo sáng chế sau khi ủ sơ bộ chúng bằng FGFR-3 được định lượng bằng cách dùng thử nghiệm FGFR-3 dựa trên TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau đây:

Protein dung hợp FGFR-3 được tạo tag tái tổ hợp [sự dung hợp của glutathion-S-transferaza (GST) (đầu cuối N), His6-tag, vị trí tách thrombin và phần nội bào của FGFR-3 của người từ các axit amin từ R397 đến T806 như trong lưu trữ NCBI/Protein NP_000133.1], được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9 bằng cách sử dụng hệ biểu hiện baculovirus và được tinh chế qua sắc ký ái lực glutathion-S-transferaza, được mua từ ProQinase (sản phẩm số 1068-0000-1) và được sử dụng làm enzym. Đối với chất phản ứng dùng cho phản ứng kinaza, peptit được biotinyl hoá biotin-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (đầu tận cùng C ở dạng amit) được sử dụng, nó có thể được mua, ví dụ, từ Biosyntan (Berlin-Buch, Germany).

Thông thường, các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng đĩa vi chuẩn ở 11 nồng độ khác nhau trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (ví dụ 20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM, và 0,1nM) theo hai lần đối với mỗi nồng độ. Các dãy pha loãng được tạo ra theo cách riêng biệt trước thử nghiệm do dung dịch gốc được cô đặc gấp 100 lần trong DMSO; các nồng độ chính xác có thể thay đổi phụ thuộc vào bộ ống hút được sử dụng. Đối với thử nghiệm, 50nl của mỗi dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO được nhỏ giọt vào đĩa vi chuẩn 384 giếng thể tích nhỏ màu đen (Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany). Thêm 2 μ l dung dịch chứa protein dung hợp FGFR-3 trên đây trong chất đệm thử nghiệm trong nước [8mM MOPS độ pH=7,0, 10mM magie axetat, 1,0mM dithiothreitol, 0,05% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò (BSA), 0,07% (trọng lượng) Tween-20, 0,2mM EDTA] vào và ủ hỗn hợp trong 15 phút ở 22°C để cho phép việc gắn kết trước của hợp chất thử nghiệm với enzym. Sau đó, phản ứng kinaza được bắt đầu nhờ việc bổ sung 3 μ l dung dịch chứa adenosin triphosphat (ATP, 16,7 μ M; nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm = 10 μ M) và chất nền (0,8 μ M; nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm = 0,5 μ M) trong chất đệm thử nghiệm và ủ

hỗn hợp thu được trong thời gian phản ứng 60 phút ở 22°C. Nồng độ của protein dung hợp FGFR-3 được điều chỉnh phụ thuộc vào hoạt tính của nhóm enzym và được chọn một cách thích hợp để có thử nghiệm trong khoảng tuyến tính (nồng độ thông thường là trong khoảng 0,03µg/ml). Phản ứng được kết thúc nhờ việc bổ sung 5µl dung dịch chứa thuốc dò HTRF [100 nM streptavidin-XL665 (Cis Biointernational) và 1nM PT66-Tb-cryptat, kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu terbium-cryptat (Cis Biointernational; PT66-Eu-chelat từ Perkin-Elmer có thể được sử dụng thay thế), trong dung dịch nước EDTA (50mM EDTA, 0,1% (trọng lượng/thể tích) BSA trong 50mM HEPES/NaOH độ pH=7,5)].

Ủ hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 22°C để hình thành phức hệ giữa peptit được biotinyl hoá được phosphoryl hoá và thuốc dò. Tiếp theo, lượng chất được phosphoryl hoá được đánh giá nhờ việc xác định việc truyền năng lượng cộng hưởng từ Tb-chelat đến streptavidin-XL665. Đối với mục đích này, sự phát xạ huỳnh quang ở 620nm và 665nm sau khi kích thích ở 350nm được xác định trong bộ đọc TR-FRET [ví dụ Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer)]. Tỷ lệ của sự phát xạ ở 665nm và ở 620nm được lấy làm thước đo cho lượng cơ chất được phosphoryl hoá. Các dữ liệu được chuẩn hoá (phản ứng enzym mà không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%) và các giá trị IC₅₀ được tính toán theo điều chỉnh 4 tham số bằng cách sử dụng phần mềm nội bộ.

Các giá trị IC₅₀ đối với các hợp chất riêng rẽ của sáng chế từ thử nghiệm này được liệt kê trong Bảng 2A dưới đây:

Bảng 2A

Ví dụ số	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
1	24,8
2	29,4
3	46,6

Ví dụ số	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
4	24,8
5	12,1
6	28,5

Ví dụ số	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
7	10,4
8	17,7
9	63,9
10	8,3
11	13,0
12	14,0
13	10,0
14	2,5
15	1,0
16	9,4
17	3,3
18	2,8
19	2,7
20	26,1
21	13,0
22	4,7
23	41,9
24	5,7
25	5,2
26	4,9
27	12,6
28	9,7
29	2,5
30	6,4
31	13,3
32	52,3
33	7,2
34	10,5
35	65,4

Ví dụ số	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
36	9,8
37	34,6
38	18,8
39	4,9
40	7,9
41	7,2
42	18,4
43	32,4
44	6,1
45	9,7
46	8,1
47	3,4
48	45,4
51	3,9
52	7,0
53	2,5
54	6,8
56	2,0
57	1,8
58	9,8
59	6,8
60	77,9
61	0,9
62	11,0
64	2,9
65	3,1
66	3,7
67	9,4
68	42,7

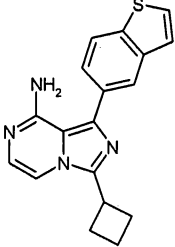
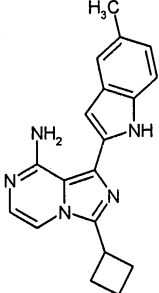
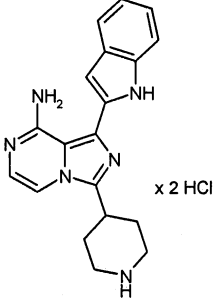
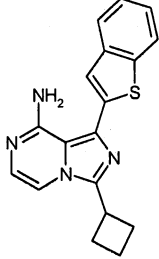
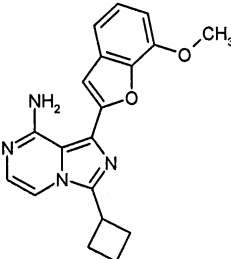
Ví dụ số	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
69	58,1
71	5,4
72	0,7
73	12,2
74	1,4
75	19,8
76	1,4
77	3,8
78	2,0
79	17,9
80	0,2
81	0,5
82	16,0
83	2,1
84	16,5
85	26,0

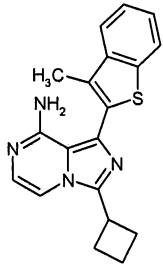
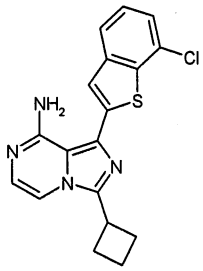
Ví dụ số	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
86	6,8
87	28,1
90	11,0
91	31,1
93	8,7
95	28,7
98	26,5
99	36,9
102	39,8
106	7,1
107	17,4
108	7,7
114	9,6
117	5,3
119	4,5
121	24,6

Các dẫn xuất 8-amino-1-(benzothiophen-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin được chọn và các hợp chất có liên quan mà được coi là đại diện của kỹ thuật gần nhất (xem công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/061737-A2 và ví dụ các hợp chất được mô tả trong đó) được tổng hợp theo các quy trình được công bố và cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm FGFR-3 nhằm mục đích để so sánh. Các giá trị IC₅₀ mà thu được đối với các hợp chất này được liệt kê trong bảng 2B dưới đây:

Bảng 2B

Cấu trúc của hợp chất so sánh	Ví dụ số trong WO 2007/061737	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
----------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------

Cấu trúc của hợp chất so sánh	Ví dụ số trong WO 2007/061737	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
	4	2400
	5	250
	25	1200
	120	506
	205	20000

Cấu trúc của hợp chất so sánh	Ví dụ số trong WO 2007/061737	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
	210	554
	233	10000

Các giá trị IC₅₀ được xác định rõ trong Bảng 2A và 2B chứng minh rằng các hợp chất theo sáng chế có hiệu lực hơn từ ba đến một nghìn lần trong việc ức chế hoạt tính FGFR-3 kinaza so với các hợp chất trong kỹ thuật này được chọn.

B-3. Thử nghiệm ATP ở mức cao ức chế FGFR-4

Hoạt tính ức chế FGFR-4 ở nồng độ ATP ở mức cao của các hợp chất theo sáng chế sau khi ủ sơ bộ chúng bằng FGFR-4 được định lượng bằng cách dùng thử nghiệm ATP ở mức cao ức chế FGFR-4 dựa trên TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau đây:

Protein dung hợp FGFR-4 được tạo tag tái tổ hợp [sự dung hợp của glutathion-S-transferaza (GST) (đầu cuối N), His6-tag, vị trí tách thrombin và phần nội bào của FGFR-4 của người từ các axit amin từ R391 đến T802 như số lưu trữ GenBank NM_002011], được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9 bằng cách sử dụng hệ biểu hiện baculovirus và được tinh chế qua sắc ký ái lực glutathion-agarosa, được mua từ Proqinase (sản phẩm số 0127-0000-3) và được sử dụng làm enzym. Đối với chất dùng cho phản ứng kinaza, peptit được biotinyl hoá biotin-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (đầu

tận cùng C ở dạng amit) được sử dụng mà có thể được mua, ví dụ, từ Biosyntan (Berlin-Buch, Germany).

Thông thường, các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng đĩa vi chuẩn ở 11 nồng độ khác nhau trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (ví dụ 20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM, và 0,1nM) theo hai lần đối với mỗi nồng độ. Các dãy pha loãng được tạo ra theo cách riêng biệt trước thử nghiệm do dung dịch gốc được cô đặc gấp 100 lần trong DMSO; nồng độ chính xác có thể thay đổi phụ thuộc vào bộ ống hút được sử dụng. Đối với thử nghiệm này, 50nl của mỗi dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO được nhỏ giọt vào đĩa vi chuẩn 384 giếng thể tích nhỏ màu đen (Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany). Thêm 2 μ l dung dịch chứa protein dung hợp FGFR-4 trên đây trong chất đệm thử nghiệm dạng nước [8mM MOPS độ pH=7,0, 10mM magie axetat, 1,0mM dithiothreitol, 0,05% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò (BSA), 0,07% (thể tích) Tween-20, 0,2mM EDTA] vào và ủ hỗn hợp trong 15 phút ở 22°C để gắn kết trước hợp chất thử nghiệm với enzym. Sau đó, phản ứng kinaza được bắt đầu nhờ việc bổ sung 3 μ l dung dịch chứa adenosin triphosphat (ATP, 3,3mM; nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm = 2mM) và chất nền (0,8 μ M; nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm = 0,5 μ M) trong chất đệm thử nghiệm, và ủ hỗn hợp thu được trong thời gian phản ứng 60 phút ở 22°C. Điều chỉnh nồng độ của protein dung hợp FGFR-4 phụ thuộc vào hoạt tính của của nhóm enzym và được chọn một cách thích hợp để có thử nghiệm trong khoảng tuyến tính (nồng độ thông thường là trong khoảng 0,03 μ g/ml). Phản ứng được kết thúc nhờ việc bổ sung 5 μ l dung dịch chứa thuốc dò HTRF [100nM streptavidin-XL665 (Cis Biointernational) và 1nM PT66-Tb-cryptat, kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu terbium-cryptat (Cis Biointernational; PT66-Eu-chelat từ Perkin-Elmer có thể được sử dụng thay thế), trong dung dịch EDTA dạng nước (50mM EDTA, 0,1% (trọng lượng/thể tích) BSA trong 50mM HEPES/NaOH độ pH=7,5)].

Ủ hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 22°C để hình thành phức hệ giữa peptit được biotinyll hoá được phosphoryl hoá và thuốc dò. Tiếp theo, lượng chất được phosphoryl

hoá được đánh giá nhờ việc xác định sự truyền năng lượng cộng hưởng từ Tb-chelat đến streptavidin-XL665. Đối với mục đích này, sự phát xạ huỳnh quang ở 620nm và 665nm sau khi kích thích ở 350nm được xác định trong bộ đọc TR-FRET [ví dụ Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer)]. Tỷ lệ của sự phát xạ ở 665nm và ở 620nm được lấy làm số đo đối với lượng chất được phosphoryl hoá. Các dữ liệu được chuẩn hoá (phản ứng enzym mà không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%), và các giá trị IC_{50} được tính toán theo điều chỉnh 4 tham số bằng cách sử dụng phần mềm nội bộ.

B-4. Thử nghiệm mTOR kinaza (nhằm mục đích so sánh)

Hoạt tính ức chế mTOR của các hợp chất theo sáng chế được định lượng bằng cách dùng thử nghiệm mTOR dựa trên TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau đây:

Protein mTOR được tạo tag dung hợp tái tổ hợp [glutathion-S-transferaza (GST) được dung hợp với các axit amin mTOR của người từ 1360 đến 2549], được biểu hiện ở tế bào côn trùng và tinh chế bằng sắc ký ái lực glutathion-sepharosa, được mua từ Invitrogen (Cat.-No. 4753) và được sử dụng làm enzym. Đối với chất nền dùng cho phản ứng kinaza, protein dung hợp tái tổ hợp của GFP và 4E-BP1 (được mua từ Invitrogen, Cat.-No. PV4759) được sử dụng.

Các hợp chất thử nghiệm được hoà tan trong DMSO để tạo ra 10mM dung dịch gốc. Các dung dịch này đầu tiên được pha loãng gấp 10 lần bằng 100% DMSO để thu được 1mM dung dịch trong 100% DMSO, sau đó được pha loãng gấp 100 lần bằng 50% DMSO để thu được 10 μ M dung dịch trong 50% DMSO.

Đối với thử nghiệm này, nhỏ giọt 0,5 μ l dung dịch 10 μ M chứa hợp chất thử nghiệm trong 50% DMSO vào đĩa vi chuẩn 384 giếng thể tích nhỏ màu đen (Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany). Thêm 2 μ l dung dịch chứa protein dung hợp mTOR trên đây trong chất đệm thử nghiệm dạng nước [50mM HEPES/NaOH độ pH=7,5,

5mM magie clorua, 1,0mM dithiothreitol, 1mM EGTA, 0,01% (thể tích) Triton-X100, 0,01% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò (BSA)] vào và ủ hỗn hợp trong 15 phút ở 22°C để gắn kết trước hợp chất thử nghiệm với enzym. Sau đó, phản ứng kinaza được bắt đầu nhờ việc bổ sung 2,5µl dung dịch chứa adenosin triphosphat (ATP, 80µM; nồng độ cuối cùng trong 5µl thể tích thử nghiệm = 40µM) và chất nền (0,6µM; nồng độ cuối cùng trong 5µl thể tích thử nghiệm = 0,3µM) trong chất đệm thử nghiệm, và ủ hỗn hợp thu được trong thời gian phản ứng 60 phút ở 22°C. Nồng độ của protein dung hợp mTOR được chọn một cách thích hợp để có thử nghiệm trong khoảng tuyến tính (nồng độ cuối cùng thông thường trong 5µl thể tích thử nghiệm là 1,25ng/µl). Phản ứng được kết thúc nhờ việc bổ sung 5µl 30mM EDTA (nồng độ cuối cùng trong 10µl thể tích thử nghiệm = 15mM) và 2nM kháng thể đặc hiệu phospho [pT46] kháng 4E-BP1 được đánh dấu Tb-chelat [Invitrogen Cat.-No. PV4755] (nồng độ cuối cùng trong 10µl thể tích thử nghiệm = 1nM) trong chất đệm FRET.

Ủ hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 22°C để hình thành phức hệ giữa chất nền được phosphoryl hoá và kháng thể được đánh dấu Tb-chelat. Tiếp theo, lượng của chất được phosphoryl hoá được đánh giá nhờ việc xác định sự truyền năng lượng cộng hưởng từ Tb-chelat đến GFP. Đối với mục đích này, sự phát huỳnh quang ở 495nm và 520nm sau khi kích thích ở 340nm được xác định trong bộ đọc đa đánh dấu Envision 2104 (Perkin-Elmer). Tỷ lệ của sự phát xạ ở 520nm và ở 495nm được lấy làm thước đo cho lượng cơ chất được phosphoryl hoá. Các dữ liệu được chuẩn hoá (phản ứng enzym mà không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%) và giá trị trung bình (nếu được thử nghiệm theo hai lần ở nồng độ đơn lẻ) hoặc giá trị IC₅₀ (bằng điều chỉnh 4 tham số bằng cách sử dụng phần mềm nội bộ) được tính toán.

Giá trị ức chế trung bình ở 1µM đối với từng hợp chất riêng rẽ của sáng chế được liệt kê trong bảng 3 dưới đây:

Bảng 3

Ví dụ số	mTOR % ức chế ở 1 μ M
1	8,7
2	7,2
3	8,2
5	9,7
6	0,3
7	3,1
8	7,8
9	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
10	6,0
11	33,2
12	25,8
13	14,9
14	15,7
16	36,9
17	6,7
18	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
19	17,6
20	31,3
21	5,0
22	17,6
23	11,6
24	6,3
25	3,5
26	6,8
27	5,9
28	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
29	28,5

Ví dụ số	mTOR % ức chế ở 1 μ M
30	21,1
31	16,3
32	1,6
33	0,9
34	25,9
35	1,4
36	14,4
37	8,6
38	20,8
39	11,5
40	0,1
41	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
42	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
43	10,1
44	13,3
45	15,5
46	11,0
47	14,7
48	4,1
51	8,4
52	4,2
53	3,3
54	1,7
56	16,1
57	2,0
58	4,0
59	0,8

Ví dụ số	mTOR % ức chế ở 1 μ M
60	11,1
61	15,9
62	0,2
64	1,1
65	13,9
66	15,8
67	8,4
68	8,0
69	8,7
70	5,8
71	0,1
72	8,2
73	18,5
74	18,6
75	10,2
76	8,5
77	0,7
78	5,8
79	14,7
80	3,9
81	4,1

Ví dụ số	mTOR % ức chế ở 1 μ M
82	7,1
83	6,3
84	9,1
85	0,9
87	12,7
88	5,3
89	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
93	12,5
98	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
99	5,3
103	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
107	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
108	8,5
119	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>
121	<i>không ức chế, kiểm khuyết tác dụng,</i>

(không ức chế kiểm khuyết tác dụng = không có tác dụng ức chế phát hiện được ở 1 μ M).

Các dữ liệu trong bảng 3 thể hiện rằng các hợp chất theo sáng chế chỉ có tác dụng ức chế yếu, nếu có, đối với mTOR kinaza mà không thể coi là có hoạt tính được lý quan sát được với các hợp chất này.

B-5. Ước chế sự tăng sinh tế bào qua trung gian yếu tố sinh trưởng

Tế bào nội mô tĩnh mạch rốn của người (HUVEC) thu được từ Cellsystems (FC-0003) và được sinh trưởng trong môi trường hoàn thiện Vasculife VEGF (Cellsystems, LL-1020) chứa 2% huyết thanh bào thai bò (FBS) ở 37°C và 5% CO₂. Tế bào được sử dụng cho thử nghiệm tăng sinh tế bào lên tới lần cấy chuyển thứ 7.

Tế bào HUVEC được thu hoạch bằng cách sử dụng accutaza (PAA, L11-007) và cấy trong các hàng dọc từ 2 đến 12 của đĩa 96 lỗ (đĩa nuôi cấy mô đáy bằng 96 lỗ Falcon MICROTTEST, BD 353075, hoặc đĩa μ CLEAR-PLATE, 96 lỗ màu đen, Greiner Bio-on, No. 655090) ở mật độ tế bào 2500 tế bào/lỗ trong 100 μ l môi trường hoàn thiện Vasculife VEGF với hàng dọc 1 vẫn để trống. Tế bào được ủ ở 37°C và 5% CO₂ trong ít nhất 6 giờ. Sau đó, tế bào được rửa một lần bằng PBS và để đói qua đêm trong môi trường cơ bản Vasculife (Cellsystems, LM-0002) chứa heparin, ascorbat và L-glutamin (các thành phần của Vasculife Life Factors Kit, Cellsystems, LL-1020) cũng như 0,2% FBS.

Sau khoảng 18 giờ, loại bỏ môi trường cho đói và tế bào được tiếp xúc trong 72 giờ với nồng độ 9 log liên tiếp hoặc nửa log của hợp chất thử nghiệm trong khoảng từ 10pM đến 30 μ M và đến 5, 10 hoặc 20ng/ml hFGF-2 (FGF cơ bản tái tổ hợp của người, R&D Systems, 233-FB) trong 100 μ l môi trường đói. Pha loãng 10mM dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm DMSO đến 200 x nồng độ cuối cùng trong DMSO dẫn đến nồng độ DMSO cuối cùng là 0,5% trong tất cả các lỗ. Các mẫu đối chứng gồm có tế bào chỉ được sinh trưởng trong môi trường đói và tế bào được sinh trưởng trong hFGF-2 chứa môi trường đói với 0,5% DMSO. Để xác định sự tăng sinh tế bào, thêm 5 μ l dung dịch Alamar Blue (Biosource, DAL1100) vào mỗi lỗ (tỷ lệ pha loãng 1:20) và tế bào được ủ trong 4 giờ nữa ở 37°C và 5% CO₂ trước khi xác định sự phát huỳnh quang (kích thích ở 535nm, phát xạ ở 595nm) bằng bộ đọc đĩa Spectrafluor Plus Tecan (XFLUOR4 version 4.20). Trong một số thử nghiệm, ATP Determination Kit (BIAFFIN GmbH, LBR-T100) được sử dụng theo các chỉ dẫn của nhà sản xuất. Trong mỗi thử nghiệm, các mẫu được thử nghiệm ba lần và độ lệch chuẩn được xác định.

Phần mềm GraphPad Prism 5 được sử dụng để phân tích các dữ liệu và thu được các giá trị IC_{50} . Tất cả các hợp chất thử nghiệm được đánh giá từ 2 đến 10 lần trong các thử nghiệm độc lập và thu được các kết quả tương tự.

Các dữ liệu được liệt kê trong bảng 4 dưới đây thể hiện các giá trị IC_{50} đối với các hợp chất đại diện của sáng chế thu được từ các giá trị pIC_{50} trung bình tương ứng:

Bảng 4

Ví dụ số	sự ức chế HUVEC qua trung gian hFGF-2 , IC_{50} [nM]
1	16,4
4	17,5
5	5,3
8	9,7
10	16,0
11	150,0
13	17,0
14	25,0
16	117,3
18	10,4
21	3,7
26	56,7
34	37,3
38	213,3
39	365,0
45	171,0
46	84,5
48	360,0
51	1,2

Ví dụ số	sự ức chế HUVEC qua trung gian hFGF-2 , IC_{50} [nM]
52	4,0
53	3,3
54	2,2
56	18,1
57	3,2
59	51,1
60	250,0
64	4,5
67	12,1
68	14,4
71	5,4
72	1,6
73	5,5
74	0,2
75	1,5
76	1,5
77	3,2
79	3,5
80	1,6

Ví dụ số	sự ức chế HUVEC qua trung gian hFGF-2 , IC ₅₀ [nM]
81	1,6
84	46,6

Ví dụ số	sự ức chế HUVEC qua trung gian hFGF-2 , IC ₅₀ [nM]
85	126,0

Hầu hết các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế giảm khoảng từ mười đến một trăm lần trong thử nghiệm tăng sinh tế bào này khi yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (đồng đẳng VEGF-A₁₆₅) được sử dụng làm trung gian yếu tố sinh trưởng (thay thế cho FGF-2), cho biết tính chọn lọc đáng kể của các hợp chất này đối với FGFR so sánh với VEGFR kinaza.

B-6. Mô hình ghép khác loài của người và khối u hiệp đồng

Các mô hình khối u khác nhau được thực hiện để đánh giá các hợp chất theo sáng chế *in vivo*. Tế bào khối u của người, chuột cống hoặc chuột nhắt được nuôi cấy *in vitro* và được ghép vào chuột nhắt thiếu hụt miễn dịch hoặc có miễn dịch hoặc chuột cống thiếu hụt miễn dịch. Việc điều trị được bắt đầu sau khi thiết lập khối u và các động vật mang khối u được xử lý bằng các chất qua các con đường khác nhau (qua miệng, trong tĩnh mạch, trong màng bụng hoặc dưới da). Các chất được thử nghiệm như các trị liệu đơn hoặc trong liệu pháp điều trị phối hợp với các chất được lý khác. Việc điều trị các động vật mang khối u được thực hiện cho đến khi khối u đạt đến kích cỡ trung bình 120mm². Khối u được đo theo kích thước hai chiều bằng cách sử dụng compa, và thể tích khối u được tính toán theo công thức (chiều dài x chiều rộng²)/2. Hiệu quả của chất được đánh giá khi kết thúc thử nghiệm bằng cách sử dụng tỷ lệ T/C [T = trọng lượng khối u cuối cùng trong nhóm được điều trị; C = trọng lượng khối u cuối cùng trong nhóm đối chứng]. Ý nghĩa thống kê của hiệu quả giữa các nhóm đối chứng và được điều trị được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm dao động ANOVA. Tất cả các nghiên cứu động vật được thực hiện theo các chỉ dẫn được quy định bởi German.

Mặc dù sáng chế được bộc lộ kèm theo sự viện dẫn đến các phương án cụ thể, rõ ràng rằng các phương án khác và biến đổi khác của sáng chế có thể được tạo ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà không đi trệch khỏi phạm vi bảo

hộ của sáng chế. Các điểm yêu cầu bảo hộ được dự định bao gồm tất cả các các phương án này và các biến thể tương đương.

C. Ví dụ liên quan đến dược phẩm

Dược phẩm theo sáng chế có thể được minh họa như sau:

Dung dịch vô trùng dùng trong tĩnh mạch:

Dung dịch chứa hợp chất mong muốn của sáng chế với nồng độ 5mg/mL có thể được tạo ra bằng cách sử dụng nước vô trùng dùng để tiêm và độ pH được điều chỉnh, nếu cần. Dung dịch được pha loãng để dùng từ 1 đến 2mg/mL bằng 5% dextroza vô trùng và được dùng để truyền trong tĩnh mạch trong khoảng 60 phút.

Bột đông khô để dùng trong tĩnh mạch:

Dược phẩm vô trùng có thể được tạo ra với (i) từ 100 đến 1000mg hợp chất mong muốn của sáng chế ở dạng bột đông khô, (ii) từ 32 đến 327mg/mL natri xitrat và (iii) từ 300 đến 3000mg Dextran 40. Dược phẩm được hoàn nguyên bằng nước muối vô trùng tiêm được hoặc 5% dextroza đến nồng độ từ 10 đến 20mg/mL, được pha loãng tiếp bằng nước muối hoặc 5% dextroza đến 0,2 đến 0,4mg/mL, và được dùng ở dạng liều cao trong tĩnh mạch hoặc bằng cách truyền trong tĩnh mạch từ 15 đến 60 phút.

Huyền phù dùng trong cơ:

Dung dịch hoặc huyền phù sau đây có thể được tạo ra để tiêm trong cơ:

50mg/mL hợp chất không hoà tan trong nước, mong muốn của sáng chế; 5mg/mL natri carboxymetylxenluloza; 4mg/mL Tween 80; 9mg/mL natri clorua; 9mg/mL rượu benzylic.

Nang vỏ cứng:

Một lượng lớn viên nang dạng liều đơn vị được tạo ra bằng cách làm đầy các nang gelatin cứng hai mảnh tiêu chuẩn, mỗi viên nang chứa 100mg hợp chất dạng bột mong muốn của sáng chế, 150mg lactoza, 50mg xenluloza và 6mg magie stearat.

Nang gelatin mềm:

Hỗn hợp gồm hợp chất mong muốn của sáng chế trong dầu ăn được, như dầu đậu tương, dầu hạt bông và dầu oliu, được tạo ra và được tiêm bằng bơm dịch chuyển dương vào gelatin được nóng chảy để tạo ra nang gelatin mềm chứa 100mg hoạt chất. Rửa và làm khô viên nang. Hợp chất mong muốn của sáng chế có thể được hoà tan trong hỗn hợp gồm polyetylen glycol, glyxerin và sorbitol để tạo ra hỗn hợp thuốc trộn lẫn được với nước.

Viên nén:

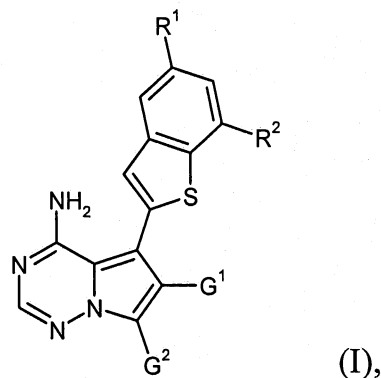
Một lượng lớn viên nén được tạo ra bằng các quy trình thông thường sao cho đơn vị liều gồm 100mg hợp chất mong muốn của sáng chế, 0,2mg silic dioxit dạng keo, 5mg magie stearat, 275mg xenluloza dạng vi tinh thể, 11mg tinh bột và 98,8mg lactoza. Các lớp phủ dạng nước và không phải dạng nước thích hợp có thể được đưa vào để làm tăng vị ngon, cải thiện vẻ bề ngoài và độ ổn định hoặc làm chậm sự hấp thụ.

Dung dịch hoặc huyền phù để dùng cục bộ cho mắt (thuốc nhỏ mắt):

Dược phẩm vô trùng có thể được bào chế với 100mg hợp chất mong muốn của sáng chế ở dạng bột đông khô được hoàn nguyên trong 5mL nước muối vô trùng. Để làm chất bảo quản, benzalkon clorua, thimerosal, phenyl thuỷ ngân nitrat hoặc chất tương tự có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1% trọng lượng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là hydro, clo, metyl hoặc metoxy,

R^2 là hydro hoặc metoxy,

với điều kiện rằng ít nhất một trong số R^1 và R^2 không phải là hydro,

G^1 là clo, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, aza-heteroaryl có 5 cạnh, hoặc nhóm -CH₂-OR³, -CH₂-NR⁴R⁵ hoặc -C(=O)-NR⁴R⁶, trong đó:

R^3 là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc phenyl, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, amino, aminocarbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc đến ba nguyên tử flo,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, clo, bromo, xyano, triflometyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkyl và (C₁-C₄)-alkoxy,

R⁴ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R⁵ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, đi-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, oxo và amino,

R⁶ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, amino, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, đi-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, oxo và amino,

hoặc

R⁴ và R⁵, hoặc R⁴ và R⁶, một cách tương ứng, được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 7 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R⁷) và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxy, amino và aminocarbonyl, và trong đó:

R⁷ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, formyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcarbonyl,

và

G² là clo, xyano, (C₁-C₄)-alkyl, hoặc nhóm -CR^{8A}R^{8B}-OH, -CH₂-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR¹¹R¹² hoặc -CH₂-OR¹⁵, trong đó:

R^{8A} và R^{8B} độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl và xyclobutyl,

R⁹ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R¹⁰ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl hoặc đi-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, oxo và amino,

R¹¹ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R¹² là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl hoặc đi-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl,

và

(ii) (C₃-C₆)-xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy và amino,

và

(iii) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)-alkyl, hydroxy, oxo và amino,

hoặc

R⁹ và R¹⁰, hoặc R¹¹ và R¹², một cách tương ứng, được liên kết và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, no có từ 4 đến 7 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R¹³), O, S và S(O)₂, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxy, amino và aminocacbonyl, và trong đó:

R¹³ là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, formyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcacbonyl,

và

R¹⁵ là (C₁-C₄)-alkyl,

với điều kiện rằng G¹ không phải là clo khi G² là clo hoặc xyano,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

R¹ là clo, metyl hoặc metoxy,

R² là hydro hoặc metoxy,

G¹ là clo, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl hoặc aza-heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm gồm có pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl và oxadiazolyl, hoặc là nhóm -CH₂-OR³ hoặc -CH₂-NR⁴R⁵, trong đó:

R^3 là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, amino, aminocacbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc đến ba nguyên tử flo,

R^4 là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R^5 là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl,

và

(ii) heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng oxo,

hoặc

R^4 và R^5 được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R^7) và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng oxo hoặc hydroxy, và trong đó:

R^7 là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

và

G^2 là clo, xyano, (C₁-C₄)-alkyl, hoặc nhóm $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ hoặc $-CH_2-OR^{15}$, trong đó:

R^{8A} và R^{8B} độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₄)-alkyl và xyclopropyl,

R^9 là hydro hoặc metyl,

R^{10} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc aminocacbonyl,

và

(ii) heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng oxo,

R^{11} là hydro hoặc metyl,

R^{12} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

(i) (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy,

và

(ii) heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng oxo,

hoặc

R^9 và R^{10} , hoặc R^{11} và R^{12} , một cách tương ứng, được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ N(R^{13}), O, S và S(O)₂, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxy, amino và aminocacbonyl, và trong đó:

R^{13} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, formyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcarbonyl,

và

R^{15} là methyl hoặc ethyl,

với điều kiện rằng G^1 không phải là clo khi G^2 là clo hoặc xyano,

hoặc muối được dùng, hydrat và/hoặc solvat của nó.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là methyl,

R^2 là metoxy,

G^1 là methyl, oxazol-5-yl hoặc nhóm $-CH_2-OR^3$ hoặc $-CH_2-NR^4R^5$, trong đó:

R^3 là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, metoxy, etoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, amino, aminocarbonyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc đến ba nguyên tử flo,

R^4 là hydro, methyl hoặc ethyl,

R^5 là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, axetyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, hydroxycarbonyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

hoặc

R^4 và R^5 được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heterocycloalkyl một vòng, nó có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ NH và O, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng oxo hoặc hydroxy,

và

G^2 là metyl hoặc nhóm $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$ hoặc $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, trong đó:

R^{8A} và R^{8B} độc lập là hydro hoặc metyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, axetyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C_1-C_4) -alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc aminocarbonyl,

R^{11} là hydro hoặc metyl,

R^{12} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc 2-oxopyrrolidin-3-yl,

trong đó, (C_1-C_4) -alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy,

hoặc

R^9 và R^{10} , hoặc R^{11} và R^{12} , một cách tương ứng, được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heterocycloalkyl một vòng, nó có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa nguyên tử khác loại thứ hai trên vòng được chọn từ $N(R^{13})$, O và $S(O)_2$, và nó có thể được thế trên nguyên tử cacbon vòng bằng đến

ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có flo, metyl, oxo, hydroxy, amino và aminocarbonyl, và trong đó:

R^{13} là hydro, formyl hoặc axetyl,

hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của nó.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó:

R^1 là metyl,

R^2 là metoxy,

G^1 là nhóm $-CH_2-OR^3$, trong đó:

R^3 là (C_1-C_4) -alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino hoặc aminocarbonyl,

và

G^2 là nhóm $-CH_2-NR^9R^{10}$ hoặc $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, trong đó:

R^9 là hydro,

R^{10} là 2-oxopyrrolidin-3-yl,

hoặc

R^9 và R^{10} được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng piperazin-1-yl, 3-oxopiperazin-1-yl hoặc 4-axetyl-piperazin-1-yl,

R^{11} là hydro,

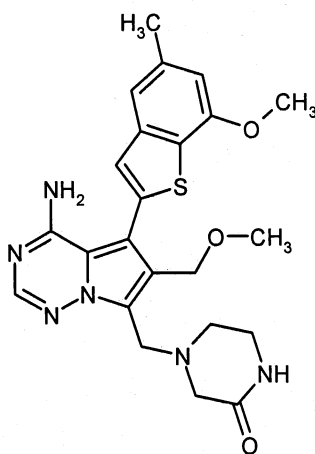
R^{12} là 2-oxopyrrolidin-3-yl,

hoặc

R^{11} và R^{12} được liên kết và, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra vòng 3-hydroxyazetidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl hoặc 3-oxopiperazin-1-yl,

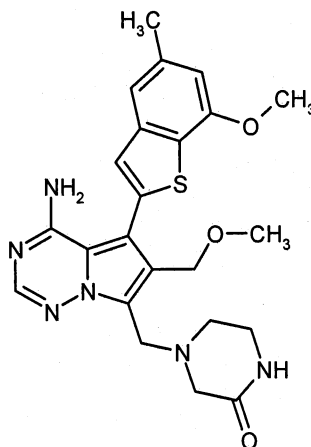
hoặc muối được dụng, hydrat và/hoặc solvat của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này là 4- {[4-amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1 f]-[1,2,4]-triazin-7-yl]metyl} piperazin-2-on,



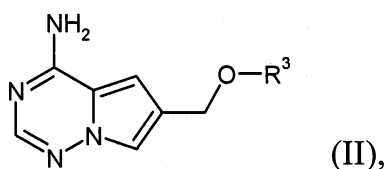
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất này là 4- {[4-amino-6-(metoxymetyl)-5-(7-metoxy-5-metyl-1-benzothiophen-2-yl)pyrolo[2,1 f]-[1,2,4]-triazin-7-yl]metyl} piperazin-2-on.



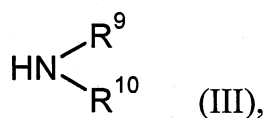
7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định theo các điểm từ 1 đến 6, được đặc trưng ở chỗ:

[A] 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin được thế ở vị trí 6 có công thức (II):



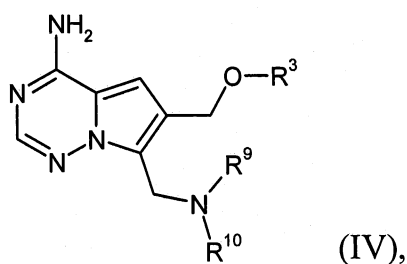
trong đó, R³ có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

trước tiên được cho phản ứng với formalđehyt và amin có công thức (III):



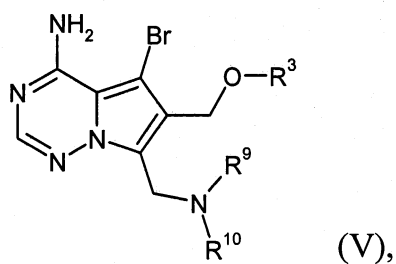
trong đó, R⁹ và R¹⁰ có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

với sự có mặt của axit để thu được hợp chất có công thức (IV):



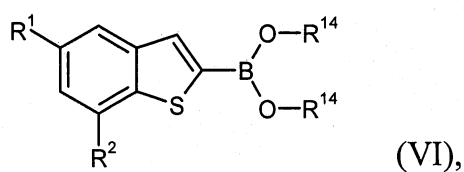
trong đó, R³, R⁹ và R¹⁰ có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

sau đó, được brom hoá thành hợp chất có công thức (V):



trong đó, R^3 , R^9 và R^{10} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

và tiếp theo, được phản ứng liên hợp với benzothiophen-2-yl boronat có công thức (VI):

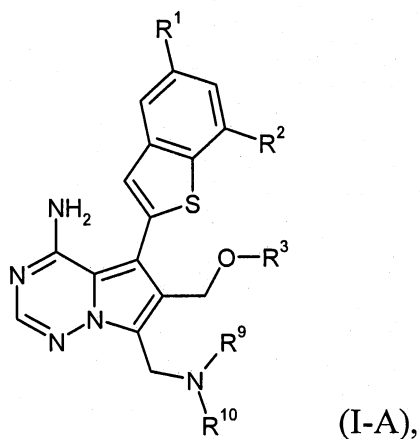


trong đó, R^1 và R^2 có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

và

R^{14} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl, hoặc cả hai gốc R^{14} được liên kết cùng với nhau để tạo ra cầu $-(CH_2)_2-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ hoặc $-C(=O)-CH_2-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-$,

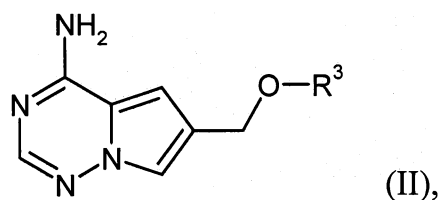
với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ để thu được hợp chất đích có công thức (I-A):



trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 và R^{10} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

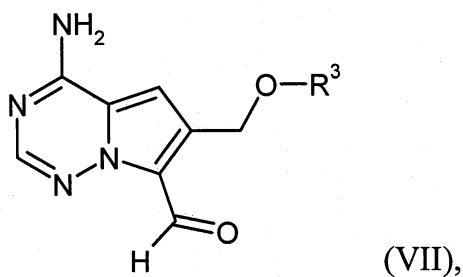
hoặc

[B] 4-aminopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin được thế ở vị trí 6 có công thức (II):



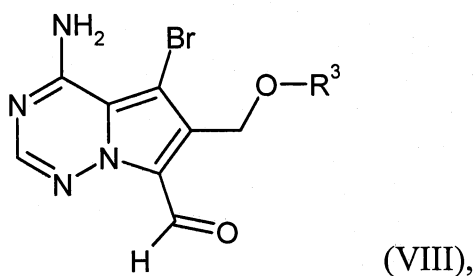
trong đó, R^3 có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

trước tiên được formyl hoá bằng *N,N*-dimetylformamit với sự có mặt của phosphoryl clorua thành aldehyt có công thức (VII):



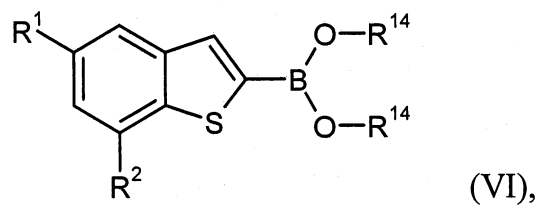
trong đó, R^3 có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

sau đó, được brom hoá thành hợp chất có công thức (VIII):



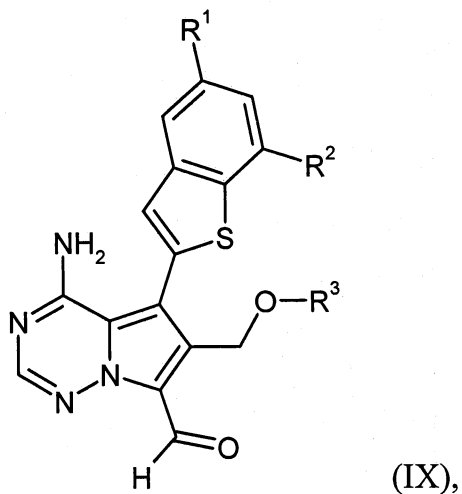
trong đó, R^3 có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

và tiếp theo, được phản ứng liên hợp với benzothiophen-2-yl boronat có công thức (VI):



trong đó, R¹, R² và R¹⁴ có các nghĩa được xác định trên đây,

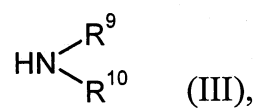
với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ để thu được hợp chất có công thức (IX):



trong đó, R¹, R² và R³ có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

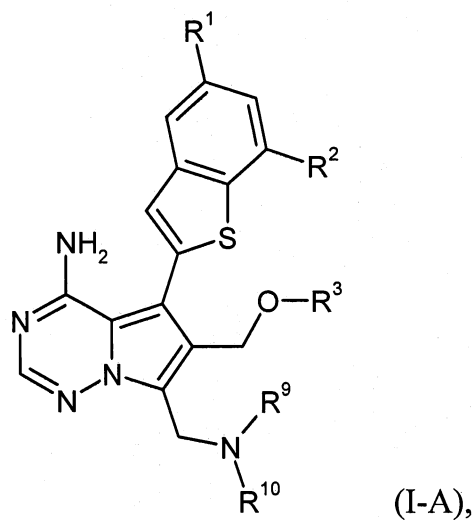
hợp chất này sau đó:

[B-1] được cho phản ứng với amin có công thức (III):



trong đó, R⁹ và R¹⁰ có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

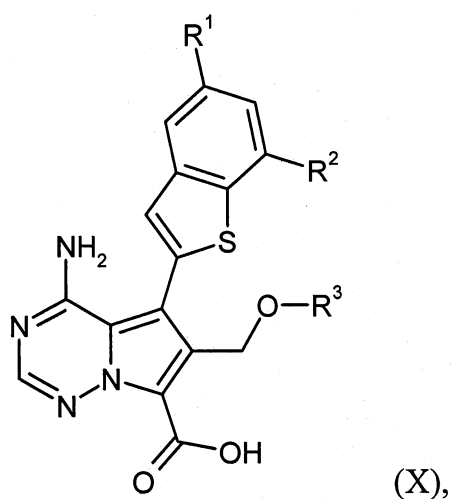
với sự có mặt của axit và chất khử để thu được hợp chất đích có công thức (I-A):



trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 và R^{10} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

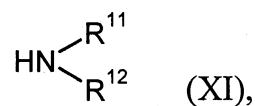
hoặc

[B-2] được oxy hoá thành axit carboxylic có công thức (X):



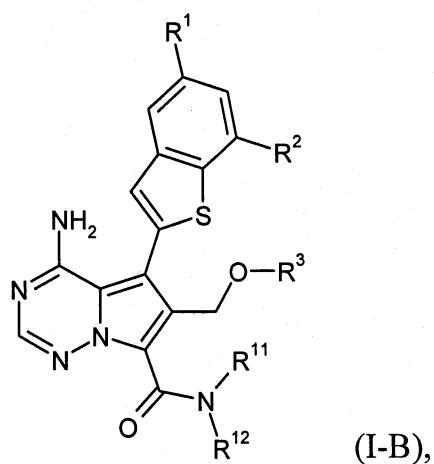
trong đó, R^1 , R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

và cuối cùng được phản ứng liên hợp với amin có công thức (XI):



trong đó, R^{11} và R^{12} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

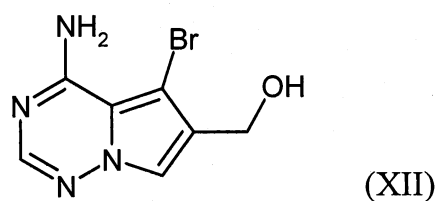
với sự có mặt của chất ngưng tụ để thu được hợp chất đích có công thức (I-B):



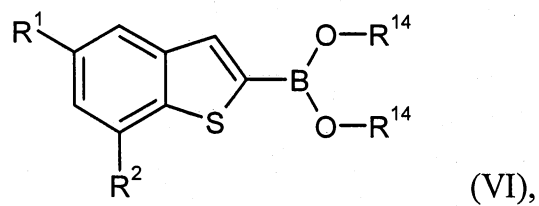
trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} và R^{12} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

hoặc

[C] 4-amino-5-bromopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin được thể ở vị trí 6 có công thức (XII):

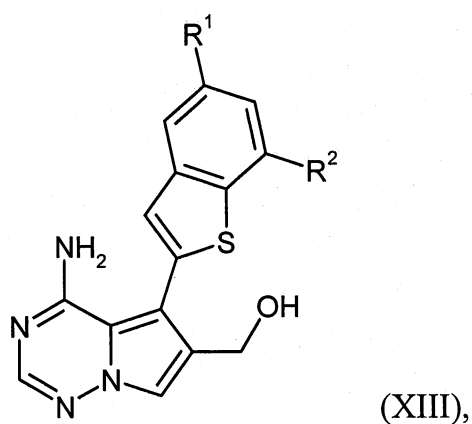


trước tiên được cho phản ứng liên hợp với benzothiophen-2-yl boronat có công thức (VI):



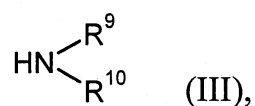
trong đó, R¹, R² và R¹⁴ có các nghĩa được xác định trên đây,

với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ để thu được hợp chất có công thức (XIII):



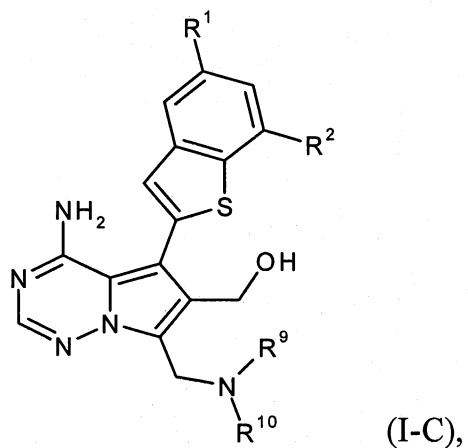
trong đó, R¹ và R² có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

và sau đó được cho phản ứng với formalđehyt và amin có công thức (III):



trong đó, R⁹ và R¹⁰ có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

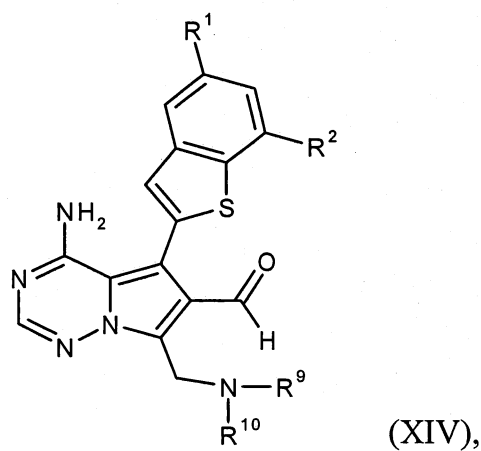
với sự có mặt của axit để thu được hợp chất có công thức (I-C):



trong đó, R^1 , R^2 , R^9 và R^{10} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

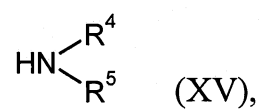
hợp chất này sau đó:

[C-1] được oxy hoá thành aldehyt có công thức (XIV):



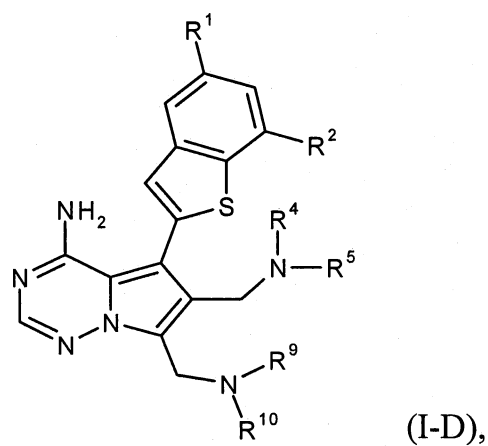
trong đó, R^1 , R^2 , R^9 và R^{10} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

và được xử lý bằng amin có công thức (XV):



trong đó, R^4 và R^5 có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

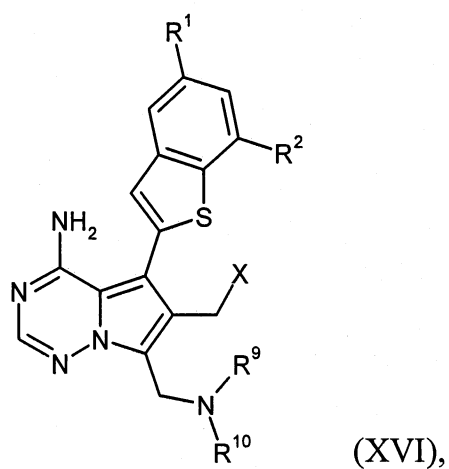
với sự có mặt của axit và chất khử để thu được hợp chất đích có công thức (I-D):



trong đó, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 và R^{10} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

hoặc

[C-2] được chuyển hoá thành dẫn xuất 6-(halometyl) tương ứng có công thức (XVI):



trong đó, R^1 , R^2 , R^9 và R^{10} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 4,

và

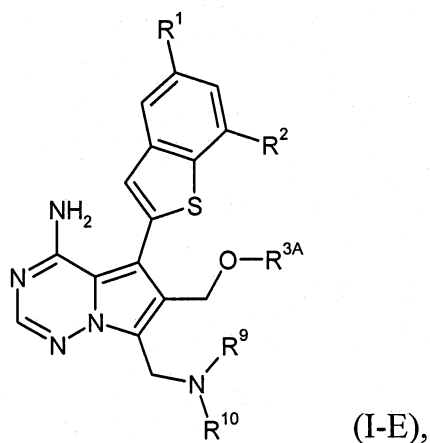
X là clo, brom hoặc iot,

và được xử lý bằng rượu có công thức (XVII):



trong đó, R^{3A} có nghĩa của R^3 như được nêu trong các điểm từ 1 đến 4, ngoại trừ không phải là hydro,

với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất đích có công thức (I-E):



trong đó, R^1 , R^2 , R^{3A} , R^9 và R^{10} có các nghĩa được xác định trên đây,

tùy ý tiếp theo, nếu thích hợp, bằng cách (i) tách hợp chất có công thức (I) thu được theo cách này thành các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang tương ứng của chúng hoặc (ii) chuyển hoá hợp chất có công thức (I) thành hydrat, solvat, muối của chúng hoặc hydrat hoặc solvat của muối này bằng cách xử lý bằng các dung môi hoặc axit hoặc bazơ tương ứng.

8. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

9. Dược phẩm theo điểm 8 còn bao gồm một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.